

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 1<sup>er</sup> avril 2020

## **AVIS<sup>1</sup>** **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<sup>®</sup>**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu un signalement d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 4)<sup>2</sup> susceptible d'être lié à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol<sup>®</sup> commercialisé par la société italienne Zuccari. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2019-214, a été jugé d'imputabilité vraisemblable.

Etant donné la sévérité de l'effet indésirable rapporté (une hépatite fulminante mortelle), l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du public et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

### **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Le projet d'avis, validé par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 8 octobre 2019, a été transmis au CES le 31 octobre 2019. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 14 novembre 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

---

<sup>1</sup> Annule et remplace l'avis du 21 février 2020, suivi des révisions en annexe 2

<sup>2</sup> L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire Slim Metabol<sup>®</sup> commercialisé par la société italienne Zuccari. Ce cas a été enregistré sous le numéro 2019-214.

#### 3.1. Composition du produit

Selon la notice, 37 mL de Slim Metabol<sup>®</sup> contiennent 334 mg de levure de riz rouge (dont 10 mg de monacoline K), 600 mg d'olive (*Olea europea*), 200 mg de rhubarbe (*Rheum palmatum*), 500 mg d'hibiscus (*Hibiscus sabdariffa*), 100 mg de cola (*Cola acuminata*), 400 mg de *Garcinia cambogia*, 50 mg de moringa (*Moringa oleifera*), 1 mg de nopal (*Opuntia ficus-indica*), 1 mg de guggul (*Commiphora mukul*), 1 mg de *Coleus forskohlii*, 1 mg de café vert (*Coffea arabica*), 1 mg de shiitaké (*Lentinula edodes*), 1 mg d'aubépine (*Crataegus oxyacantha*), 1 mg de rhodiola (*Rhodiola rosea*), 1 mg d'éleuthérocoque (*Eleutherococcus senticosus*), 1 mg de cassia nomame (*Cassia mimosides*), 1 mg d'orthosiphon (*Orthosiphon stamineus*), 1 mg de caigua (*Cyclanthera pedata*), 1 mg de maqui (*Aristotelia chilensis*), 2 mg de cassis (*Ribes nigrum*), 56,25 mg de magnésium, 1,5 mg de zinc, 40 µg de chrome, 250 mg de collagène marin et de l'eau.

#### 3.2. Analyse du produit

Le produit Slim Metabol<sup>®</sup> a fait l'objet d'une analyse par le Service commun des laboratoires (SCL) à la suite de la demande de l'Observatoire des médicaments des douanes. L'analyse révèle la présence de lovastatine et d'acide hydroxycitrique (HCA), confirmant la présence de levure de riz rouge et de *Garcinia cambogia* dans le produit. Aucune adultération par une substance active médicamenteuse n'a été mise en évidence.

#### 3.3. Description du cas

Il s'agit d'une femme de 71 ans (IMC de 27,3 kg/m<sup>2</sup>), ayant une hypertension artérielle, traitée depuis plusieurs années par nébivolol. Elle n'a pas d'autres antécédents personnels connus, en particulier dysimmunitaires.

En janvier 2019, elle débute la consommation du complément alimentaire Slim Metabol<sup>®</sup>. Elle consomme 1 flacon par jour (37 mL de produit à diluer dans 500 mL d'eau).

En avril, elle ne « se sent pas bien » et consulte son médecin traitant. Des examens biologiques sont réalisés et révèlent des anomalies majeures de la biologie hépatique.

Le 21 avril, la patiente est hospitalisée et aurait arrêté le complément alimentaire à cette date au plus tard.

A l'hospitalisation :

- la biologie hépatique montre une hépatite aiguë à prédominance cytolytique : ASAT à 1999 UI/L (norme : 5-35 UI/L), ALAT à 1792 UI/L (norme : 5-35 UI/L), GGT à 72 UI/L (norme : < 35 UI/L), PAL à 179 UI/L (norme : 35-100 UI/L), bilirubine totale à 269 µmol/L (norme : < 17 µmol/L), bilirubine conjuguée à 217 µmol/L (norme : 0 µmol/L), TP à 44 % (norme : 70-120 %) et facteur V normal ;
- les sérologies virales effectuées à deux reprises sont négatives (hépatites A, B, C, E, CMV, EBV, VIH, HSV, VZV) ;
- la paracétamolémie est à 2 mg/L (limite de quantification de la méthode) ;
- les IgA et des IgG sériques sont respectivement à 7 g/L (norme : 1-3,5 g/L) et 35 g/L (norme : 7 à 15 g/L) ;

- la recherche d'auto-anticorps retrouve des anticorps antinucléaires (AAN) positifs à 1/320, mais pas d'anticorps anti-muscle lisse (AML), ni d'autres types d'anticorps ;
- une ponction biopsie hépatique est réalisée. Elle est en faveur d'une hépatite auto-immune (HAI) avec une nécrose hépatique confluyente, un infiltrat lymphoplasmocytaire, des hépatocytes multinucléés, une stéatose microvésiculaire et une fibrose débutante panlobulaire ;
- la TDM (tomodensitométrie) thoraco-abdomino-pelvienne et l'écho-doppler hépatique montrent un foie dysmorphique et des signes d'hypertension portale. Il n'y pas d'argument en faveur d'une pathologie vasculaire ou biliaire.

Le diagnostic d'HAI est retenu dans un premier temps. La patiente est mise sous corticoïdes et azathioprine. En dépit du traitement, la situation se dégrade réalisant un tableau d'hépatite fulminante (élévation de la bilirubine, chute du facteur V, encéphalopathie).

Le 11 mai, la patiente présente une dégradation neurologique et chute du facteur V < 50 %, conduisant l'équipe médicale à proposer une transplantation hépatique qui sera refusée en raison d'une instabilité hémodynamique trop importante (correspondant à l'identification dans le cadre du bilan pré-transplantation hépatique d'une cardiomyopathie obstructive avec dysfonction diastolique).

La patiente est transférée en réanimation. Elle est mise sous dialyse à l'albumine MARS™ à raison de trois séances de 8 heures associées à une épuration extrarénale. Malgré une amélioration transitoire après chaque séance, l'insuffisance hépatique progresse.

Le 17 mai, un sepsis est mis en évidence (hémoculture positive à E. Coli), traité par Augmentin, et l'état hémodynamique et rénal se dégradent.

Quatre jours plus tard, la patiente décède.

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

### **3.4. Imputabilité**

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue l'hépatite fulminante a été analysée en appliquant la méthode définie dans l'avis révisé de l'Anses du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance (Anses 2019). Elle a été fixée par le groupe de travail « Nutrivi-gilance ».

#### **3.4.1. Score intrinsèque**

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'effet indésirable étant irréversible, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Il n'y a pas eu de réintroduction du Slim Metabol®. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3<sup>3</sup>.

Le score étiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, le sexe féminin, la biologie (ALAT supérieures à dix fois la normale, IgG supérieures à trois fois la normale, anticorps anti nucléaires à 1/320) et l'histologie sont en faveur d'une HAI. En revanche, l'absence d'anticorps spécifiques d'une HAI, l'absence de réponse au traitement par corticoïdes et immunosuppresseur et la stéatose microvacuolaire de grade 2 évoquent une hépatite

---

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

toxique. L'hypothèse d'une hépatite de type auto-immun induite ou favorisée par le toxique peut être évoquée. Par conséquent, le score étiologique est E2<sup>4</sup>.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I3, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'hépatite fulminante mortelle est vraisemblable<sup>5</sup>.

### 3.4.2. Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre la consommation d'un ingrédient ou d'un produit et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche bibliographique a porté sur le potentiel caractère hépatotoxique chez l'Homme de chaque ingrédient du complément alimentaire Slim Metabol<sup>®</sup>.

#### ■ Levure de riz rouge (LRR)

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 (inhibition de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase, enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol).

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 (Anses 2014). La recherche de cas cliniques rapportant des effets indésirables d'ordre hépatique a été effectuée lors de ce travail. Le Tableau 1 ci-dessous est un extrait de l'avis de 2014.

**Tableau 1 : Etudes de cas d'effets indésirables concernant des compléments alimentaires à base de LRR (extrait de Anses 2014)**

Effet indésirable rapporté, sexe et âge du patient (dose de consommation)	Antécédents médicaux ou facteurs de risque	Présence d'autres ingrédients que la LRR dans le produit consommé	Prise de produits associés	Evolution de l'effet indésirable	Référence
hépatite chez une femme de 62 ans, sous LRR pendant quatre mois (deux gélules à 600 mg deux fois par jour)	asthme, rhinite allergique, dépression	composition non connue	montélukast sodium, fluoxétine	régression totale de l'effet indésirable plusieurs mois après l'arrêt	Roselle <i>et al.</i> (2008)
forte augmentation des transaminases chez une femme de 63 ans, sous LRR pendant au moins six mois (un comprimé de 30 mg par jour)	augmentation modérée des transaminases deux ans auparavant sous lovastatine, réversible à l'arrêt	guggulstérol, sitostérol, acide chlorogénique, policosanol, vitamines C, E et B6, niacine, coenzyme Q, LRR (1 à 17 g)	non rapportée	régression totale de l'effet indésirable sous traitement symptomatique	Grieco <i>et al.</i> (2009)

<sup>4</sup> Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

<sup>5</sup> Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

Cet avis précise que les mécanismes moléculaires de l'élévation des transaminases liée aux statines sont inconnus. L'atteinte hépatique consécutive à un traitement par statines, et plus particulièrement avec la lovastatine (0,1 à 2,3 % des cas présentant une élévation persistante des transaminases au-delà de trois fois la normale, avec une relation effet-dose), est ainsi essentiellement idiosyncrasique, un mécanisme immunoallergique n'étant que très rarement rapporté (Björnsson, Jacobsen, et Kalaitzakis 2012).

Plusieurs hypothèses ont été avancées, notamment l'accumulation intrahépatocytaire d'HMG-CoA ou encore l'inhibition de la synthèse du mévalonate ou d'un métabolite actif. Le tableau biologique est habituellement cytolytique ou mixte (hépatite cytolytique et cholestatique). De rares cas d'association avec une hépatite granulomateuse, lupique ou une cholangiolite ont été décrits avec la lovastatine (Cadranel *et al.* 2009).

Afin de compléter ces données et d'identifier de nouveaux cas cliniques, une recherche bibliographique a été lancée sur la période de 2014 à 2019. Deux articles d'intérêt ont été identifiés.

Loubser, Weider, et Drake (2019) relatent le cas d'une femme de 64 ans, ne prenant aucun médicament, qui a présenté une hépatite aiguë six semaines après le début de la prise d'un complément alimentaire contenant de la levure de riz rouge. La biopsie hépatique a permis de valider l'hypothèse d'une lésion hépatique induite par une substance active. Après l'arrêt de la consommation de la levure de riz rouge et la mise en place d'un traitement par méthylprednisolone, les enzymes hépatiques sont revenues à une valeur normale.

Le dispositif italien de surveillance des produits naturels de santé a recensé entre 2002 et 2015 dix déclarations d'effets indésirables d'ordre hépatiques suite à la consommation de compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge (Mazzanti *et al.* 2017). Ces déclarations sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Cas d'atteinte hépatique impliquant la consommation de levure de riz rouge recensés par le dispositif italien de surveillance des produits naturels de santé (extrait et traduit de Mazzanti *et al.* 2017)**

Sexe, âge	Produit	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable
F, 68 ans	Armolidip plus	Environ 2 semaines	Augmentation des enzymes hépatiques	Aucun	Guérison
H, 51 ans	Policol 400	23 jours	Hépatite cholestatique aiguë	Prise d'Olivis, Nuovo 3D, Oméga 3	Guérison
F, 42 ans	Armolidip plus	30 jours	Hépatite aiguë	Aténolol, lévothyroxine, potassium canrénoate	Non renseigné
H, 35 ans	Armolidip plus	Environ 60 jours	Hépatite toxique aiguë	Aucun	Guérison
H, 36 ans	Colest 500	76 jours	Hépatite aiguë	Oméga 3 Consommation d'alcool modeste	Guérison
F, 49 ans	Armolidip plus	50 jours	Hépatite aiguë, épigastralgie, brûlures d'estomac	Aucun	Guérison
F, 68 ans	Armolidip plus	Environ 1 an	Augmentation des transaminases	Intolérance au statines et lithiase biliaire Lévothyroxine, acide ursodésoxycholique	Guérison
F, 57 ans	Armolidip plus	60 jours	Augmentation des ASAT	Aucun	Guérison
F, 75 ans	COLEX-MU	Non renseigné	Trouble hépatique	Indacatérol, mométasone furoate	Non renseigné
H, 53 ans	Armolidip plus	Non renseigné	Augmentation des transaminases	Non renseigné	Guérison

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B2<sup>6</sup>.

■ ***Garcinia cambogia* (Tamarinier de Malabar)**

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'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 (ANSM 2012).

Crescioli *et al.* (2018) présentent quatre cas d'hépatite aiguë sévère chez des femmes ayant consommé cette plante pour la perte de poids. Ces cas sont issus du système de vigilance italien des produits naturels de santé. Cet article fait également une revue de la littérature de tous les cas cliniques et des séries de cas d'effets indésirables impliquant une consommation par voie orale d'extraits de GC. Trente-deux articles ont été identifiés dont dix-sept relataient des atteintes hépatiques aiguës observées chez cinquante patients ayant consommé des compléments alimentaires contenant du GC ou des extraits purs de GC. Ces différents cas sont listés dans le Tableau 3.

Kim *et al.* (2013), en étudiant les effets à long terme du GC chez la souris obèse, ont observé qu'une supplémentation en GC augmentait l'accumulation de collagène hépatique, la peroxydation lipidique, la transcription des gènes liés au stress oxydatif (superoxyde dismutase et glutathion peroxydase) et aux réponses inflammatoires (TNF- $\alpha$  et MCP-1) ainsi que les concentrations plasmatiques des enzymes hépatiques.

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B2.

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 et prise de montélukast, médicament connu pour son hépatotoxicité). Dans les autres cas, aucun diagnostic alternatif 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 est présent mais de façon très atypique pour une hépatite auto-immune (présence isolée d'anticorps antinucléaires, absence d'élévation des gammaglobulines, présence isolée de cellules géantes...). Il est donc possible que l'hépatotoxicité de GC implique, au moins dans certains cas, un mécanisme auto-immun.

---

<sup>6</sup> Le score d'imputabilité intrinsèque s'échelonne de B0 à B2. Un score de B2 correspond à un effet bien documenté.

Tableau 3 : Cas d'atteinte hépatique impliquant la consommation de *Garcinia Cambogia* (adapté de Crescioli *et al.* 2018)

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation	Bilan clinique	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Crescioli <i>et al.</i> 2018)	F, 61 ans	Super ananas slim <sup>7</sup> 1 dose / jour	2 mois	Hépatite cholestatique	Aucun	Guérison	-
	F, 39 ans	Obless <sup>8</sup> 1 capsule / jour	1 mois	Hépatite cholestatique aiguë	Hypertension artérielle, obésité, hernie hiatale  Prise concomitante pendant 15 jours d'une préparation magistrale ( <i>Citrus aurantium</i> , <i>Rhodiola rosea</i> , <i>Orthosiphon stamineus</i> )  Traitements concomitants : méthylodopa, dompéridone et oméprazole	Guérison	-
	F, 47 ans	Thermo giallo <sup>9</sup> 2 capsules / jour	1 mois	Hépatite aiguë	Hypothyroïdie, hypertension artérielle, légère obésité  Traitements concomitants : lévothyroxine, énalapril	Guérison	-
	F, 52 ans	Jill Cooper Be slim <sup>10</sup> 1 capsule / jour	1 mois	Hépatite aiguë	aucun	Guérison	-
(Stevens, Qadri, et Zein 2005)	H, 27 ans	Hydroxycut <sup>®</sup> 9 capsules par jour	5 semaines	Hépatite aiguë	Aucune	Guérison	-
	H, 30 ans	Hydroxycut <sup>®</sup> 9 capsules par jour	5 jours	Hépatite cholestatique	aucune	Guérison	-

<sup>7</sup> Super ananas slim<sup>®</sup> est composé de GC, *Ananas comosus* et *Ilex paraguariensis*.

<sup>8</sup> Obless<sup>®</sup> est composé de *Citrus aurantium*, GC, *Orthosiphon stamineus*, *Griffonia simplicifolia*.

<sup>9</sup> Thermo giallo<sup>®</sup> est composé de 50 µg de chrome, 400 mg de GC.

<sup>10</sup> Jill Cooper Be slim<sup>®</sup> est composé de 400 mg d'extrait à 60 % de GC et 400 mg d'extrait à 50 % de café vert.

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2019-SA-0136**

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation	Bilan clinique	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Actis <i>et al.</i> 2007)	F, 45 ans	Topine® <sup>11</sup>  Kalo® <sup>12</sup>	1 semaine	Insuffisance hépatique fatale	Asthme, obésité  Traitement concomitant : montélukast depuis 5 ans	Décès	Les auteurs suspectent le GC comme étant le facteur déclenchant du dommage hépatique chez une patiente exposée à une molécule hépatotoxique, le montélukast
(Elinav <i>et al.</i> 2007)	12 cas  11 F et 1 H  Entre 23 et 78 ans	Produits Herbalife	11,9 mois en moyenne	Lésion hépatique aiguë	1 patient avec une hépatite B, 1 patient avec une cirrhose biliaire primaire (CBP), 10 patients sans antécédents médicaux particuliers  Prise de divers médicaments en fonction des patients	11 guérisons  1 décès suite à la transplantation hépatique (patient avec hépatite B)	3 patients ont repris les produits Herbalife, induisant une réapparition des troubles hépatiques  Biopsie hépatique réalisée chez 4 patients  Anticorps auto-immuns détectés chez 3 patients
(Jones et Andrews 2007)	H, 19 ans	Hydroxycut®	4 mois	Atteinte hépatique aiguë	Aucun	Guérison	-
(Schoepfer <i>et al.</i> 2007)	10 cas  6 F et 4 H  Entre 30 et 69 ans	Produits Herbalife pour la perte de poids	5 mois en moyenne	7 patients avec une nécrose hépatique 1 patient avec une insuffisance hépatique fulminante 1 patient avec un dommage hépatocellulaire 1 patient avec un syndrome de l'obstruction sinusoidale	1 patient positif pour une hépatite A et B 1 patient positif pour hépatite E 1 patient avec une consommation d'alcool  Prise de différents médicaments chez plusieurs patients	8 guérisons  1 transplantation hépatique  1 cirrhose diagnostiquée	Les produits impliqués ne contiennent pas tous du GC  Biopsie hépatique réalisée chez 7 patients

<sup>11</sup> Topine® est composé de *Gymnema silvestris*, GC, gousse de haricot, *Citrus aurantium*, chrome, carnitine, phénylalanine.

<sup>12</sup> Kalo® est composé de collagène hydrolysé, hyaluronate de sodium, *Betula alba*, *Citrus aurantium*, *Magnolia officinalis*, *Bambusa vulgaris*, glutamine, L-Ornithine, pyruvate de magnésium



**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2019-SA-0136**

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation	Bilan clinique	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Dara, Hewett, et Lim 2008)	F, 40 ans	Hydroxycut <sup>®13</sup> 6 capsules / jour	1 semaine	Hépatite aiguë	Hypothyroïdisme Traitement concomitant : lévothyroxine	Guérison	-
	F, 33 ans	Hydroxycut <sup>®12</sup>	2 semaines	Hépatite aiguë	Adénome hypophysaire Traitement concomitant : Ortho- Novum	Guérison	-
(McDonnell, Bhattacharya, et Halldorson 2009)	H, 25 ans	Exilis <sup>®</sup>	1 semaine et demi	Insuffisance hépatique fulminante	Aucun	Transplantation hépatique	Biopsie hépatique réalisée
(Shim et Saab 2009)	H, 28 ans	Hydroxycut <sup>®12</sup> 4 à 6 comprimés / jour	3 mois	Hépatotoxicité	Aucun Traitements concomitants : paracétamol, aspirine et caféine 4 fois par jour pendant 10 jours avant l'admission	Guérison	Les auteurs n'excluent par une possible interaction entre l'Hydroxycut <sup>®</sup> et le paracétamol
(Stickel <i>et al.</i> 2009)	F, 78 ans	Herbalife Formula Shake <sup>®</sup> (Strawberry et Cappuccino)	3 ans	Hépatite cholestatique puis hépatite lobulaire et portale	Hypertension, prothèse pour hanche, appendicectomie, cholécystectomie, consommation d'alcool (60-80 g/semaine)	Guérison	Les produits consommés ne contiennent pas tous du GC  Analyse des produits consommés par les 2 patients ont montré une contamination par <i>Bacillus subtilis</i> dont la culture du surnageant a montré une hépatotoxicité

<sup>13</sup> Hydroxycut<sup>®</sup> est composé de calcium, chrome, potassium, GC, *Gymnema sylvestre*, phospholipides, *Rhodiola rosea*, thé vert, thé blanc, thé oolong, caféine.

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2019-SA-0136**

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation	Bilan clinique	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
	F, 50 ans	Produits Herbalife : RoseOx®, Complexe Multivitaminé®, Thermojetics granules®, Tang Kuei Plus®, Vitamin C®, Personalized Protein Powder Mix Formula 3® et Herbalifeline omega 3 fatty acid capsules®  Consommation quotidienne	1 an	Cirrhose	Cholécystectomie, hystérectomie	Guérison	
(Chen <i>et al.</i> 2010)	F, 31 ans	Hydroxycut®  2 comprimés / jour	1 an	Hépatite fulminante	Aucun	Guérison	Hydroxycut® contient également du thé vert, connu comme pouvant être hépatotoxique
	F, 37 ans	Produits Herbalife (Formula One Nutritional Shake Mix®, Multivitamin Complex®, Cell Activator®, Cell-U-Loss®, Herbal Concentrate Original®, Total Control formula®)	3 mois	Hépatite aiguë	Aucun	Guérison	Prise de nombreux produits multi ingrédients
	F, 53 ans	Produits Herbalife (produits sous forme de shakes, thés et gélules)	4 mois	Cholestase et hépatite	Aucun	Guérison	Noms des produits consommés non précisés  Prise de nombreux produits multi ingrédients

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2019-SA-0136**

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation	Bilan clinique	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Fong <i>et al.</i> 2010)	8 cas 2 F et 6 H Entre 17 et 54 ans	Hydroxycut®	4, 6, 8, 52 ou 104 semaines	Atteintes hépatiques sévères	Aucun	5 patients ont guéri 3 transplantations hépatiques	Biopsie hépatique réalisée chez 7 patients  Anticorps auto-immuns détectés chez 4 patients. Un de ces patients a évolué vers une insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe. Le foie explanté ne présentait pas les caractéristiques d'une HAI
(Vitalone <i>et al.</i> 2011)	F, 39 ans	Magri XS® <sup>14</sup>	-	Hépatite aiguë	Aucun Consommations associées : Clarinol®, Bioperine®, Peso stop®	Guérison	-
(Melendez-Rosado <i>et al.</i> 2015)	F, 42 ans	-	1 semaine	Hépatite aiguë	Hypertension, maladie rénale chronique, diabète de type II, douleurs au dos chroniques, obésité, hémochromatose  Traitements concomitants : Hydralazine, hydrocodone/ paracétamol toutes les 4–6 h pour le mal de dos, 3 jours avant l'admission	Guérison	-
(Corey <i>et al.</i> 2016)	F, 52 ans	<i>Garcinia cambogia</i> ® <sup>15</sup> (USA Nutra Labs) 2 capsules / jour	25 jours environ	Insuffisance hépatique aiguë	Aucun Utilisation concomitante de crème avec des hormones ( $\beta$ -œstrogène, progestérone et DHEA), de mélatonine, de dicyclomine et d'huile antifongique pour les ongles	Transplantation hépatique	Biopsie hépatique réalisée  Les auteurs concluent que la consommation du complément alimentaire est l'étiologie la plus probable de l'insuffisance hépatique

<sup>14</sup> Magri XS® est composé d'ananas, fenouil, bardane, *Cassia nomame*, GC, banane, thé vert, ortosiphon, jambul.

<sup>15</sup> *Garcinia cambogia*® est composé pour 2 capsules de 50 mg de calcium, 200 µg de chrome, 50 mg de potassium, 936 mg d'extrait de GC.

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2019-SA-0136**

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation	Bilan clinique	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
(Lunsford <i>et al.</i> 2016)	H, 34 ans	Garcinia Cambogia 5:1 Extract® 6 capsules / jour	5 mois	Insuffisance hépatique fulminante	Aucun	Transplantation hépatique	Anticorps auto-immuns détectés Biopsie hépatique réalisée Les auteurs émettent l'hypothèse d'une prédisposition génétique ou d'un dommage hépatique préexistant
(Smith, Bertilone, et Robertson 2016)	H, 26 ans	Complément alimentaire pour la perte de poids contenant 70 % de <i>Garcinia cambogia</i>	Consommation pendant 1 semaine, 10 semaines avant l'apparition des symptômes	Insuffisance hépatique, nécrose hépatique	Aucun Consommation concomitante de Whey protéine	Transplantation hépatique	Biopsie hépatique réalisée
(Kothadia <i>et al.</i> 2018)	F, 36 ans	Complément alimentaire contenant 1000 mg d'extrait de GC (50 % de HCA) et 150 mg de potassium	4 semaines	Hépatite	Suivi pendant 4 semaines d'un régime à 500 kcal	Guérison	Biopsie hépatique réalisée

### ■ Rhubarbe

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 la plante est identifiée. La rhubarbe (*Rheum officinale*) est à l'origine de 24 de ces cas (Byeon *et al.* 2019).

Par ailleurs, des études expérimentales chez le rat mettent en évidence un potentiel hépatotoxique de la rhubarbe (Wang *et al.* 2011, Tu *et al.* 2018).

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1<sup>16</sup>.

### ■ Guggul

Deux cas cliniques impliquant la consommation de guggul ont été retrouvés dans la littérature.

Le premier, publié par Grieco *et al.* (2009), est présenté dans le tableau 3, le produit impliqué contenant également du *Garcinia cambogia*.

Le second relate le cas d'une femme de 28 ans, sans antécédent, qui a présenté une insuffisance hépatique, conduisant à une transplantation hépatique, un mois après avoir débuté la consommation des produits Lipolyz<sup>®17</sup> (trois comprimés par jour) et Somalyz<sup>®18</sup> (un ou deux comprimés par jour). Elle consommait également du calcium, des fibres et de la caféine. Le bilan étiologique était négatif, notamment pour les sérologies virales et les marqueurs auto-immuns. Les auteurs suspectent l'acide usnique comme étant l'agent principal à l'origine de cette hépatotoxicité, mais n'excluent pas un rôle du thé vert ou du guggul (Krishna *et al.* 2011).

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1.

### ■ Café vert

Deux cas cliniques impliquant la consommation de café vert ont été retrouvés dans la littérature.

Le premier, publié par Crescioli *et al.* (2018), est présenté dans le tableau 3, le produit impliqué contenant également du *Garcinia cambogia*.

Le second relate le cas d'une femme de 55 ans qui a présenté une hépatite cholestatique après avoir consommé six comprimés d'un produit brûleur de graisse contenant du café vert (Gavrić *et al.* 2018).

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1.

### ■ Orthosiphon

Trois cas cliniques impliquant la consommation d'orthosiphon ont été retrouvés dans la littérature.

Deux de ces cas, publiés par Vitalone *et al.* (2011) et Crescioli *et al.* (2018), sont présentés dans le tableau 3, les produits impliqués contenant également du *Garcinia cambogia*.

Le troisième relate le cas d'une femme de 25 ans, sans antécédent, qui a présenté une hépatite aiguë deux mois après avoir débuté la consommation des compléments alimentaires Ortosifón-

<sup>16</sup> Un score de B1 correspond à un effet peu documenté.

<sup>17</sup> Lipolyz<sup>®</sup> est composé d'acide usnique, de propionyl-L-carnitine, de thé vert, de Z-guggulstérone, d'E-guggulstérone, d'AMPc et de vitamine E.

<sup>18</sup> Somalyz<sup>®</sup> est composé d'acide usnique, de propionyl-L-carnitine, de phosphatidylcholine, de phosphatidyléthanolamine, d'acide gamma-aminobutyrique et de vitamine E.

Arkocápsulas<sup>®19</sup> (1,5 g/jour) et Camilina-Arkocápsulas<sup>®20</sup>. Les auteurs imputent l'hépatite à la consommation de *Camellia thea* sans exclure une possible participation de l'orthosiphon (García-Morán *et al.* 2004).

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1.

#### ■ Cassia nomame

Un cas clinique impliquant la consommation de Cassia nomame a été retrouvé dans la littérature. Il a été publié par Vitalone *et al.* (2011) et est présenté dans le tableau 3, le produit impliqué contenant également du *Garcinia cambogia*.

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1.

#### ■ Rhodiole

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature sur l'hépatotoxicité de la rhodiole. Cependant, des cas d'atteinte hépatique impliquant la consommation de rhodiole ont été publiés car il s'agit d'un ingrédient du produit Hydroxycut<sup>®</sup>. Ces cas sont disponibles dans le Tableau 3.

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1.

#### ■ Autres ingrédients

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.

Le score d'imputabilité extrinsèque pour ces composants est B0<sup>21</sup>.

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

A ce jour, aucun autre signalement n'a été enregistré par le dispositif de nutrivigilance avec le complément alimentaire Slim Metabol<sup>®</sup>.

Le Tableau 4 recense les cas d'atteinte hépatique susceptibles d'être liés à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant notamment de la levure de riz rouge, du *Garcinia cambogia*, de la rhubarbe, du guggul, du café vert, de l'orthosiphon, de la rhodiole, de l'olive, de l'hibiscus, du cola, du moringa, du nopal, du coléus, du shiitaké, de l'aubépine, de l'éleuthérocoque, du cassia nomame, du caigua, du maqui, du cassis et du collagène marin.

En raison de la présence fréquente de zinc, de magnésium et de chrome dans les compléments alimentaires, de nombreux cas sont enregistrés dans la base de données mais ils ne permettent pas de conclure sur l'imputabilité de ces ingrédients dans les atteintes hépatiques.

<sup>19</sup> Ortosifón-Arkocápsulas<sup>®</sup> est composé d'*Orthosiphon stamineus*.

<sup>20</sup> Camilina-Arkocápsulas<sup>®</sup> est composé de *Camellia thea*.

<sup>21</sup> Un score B0 correspond à un effet non documenté.

**Tableau 4 : Autres cas d'atteinte hépatique impliquant des compléments alimentaires contenant les ingrédients du Slim Metabol®**

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité
2012-014	Levure de riz rouge - lovastatine naturelle 2,5 mg®	<b>Levure de riz rouge</b>	Augmentation des transaminases	F, 67	Vraisemblable	1
2012-044	Levure de riz rouge®	<b>Levure de riz rouge</b>	Hépatite aiguë	F, 59	Douteuse	1
2012-046	Lipostérol®	<b>Levure de riz rouge</b> , policonasol	Purpura rhumatoïde, manifestation articulaire inflammatoire, cytolyse hépatique	F, 66	Possible	1
2012-217	Levure de riz rouge®	<b>Levure de riz rouge</b>	Nausées, faiblesse musculaire, augmentation des transaminases	F, 60	Vraisemblable	1
2012-224	Arterin®	<b>Levure de riz rouge</b>	Augmentation des transaminases et douleurs épigastriques	F, 74	Possible	1
2013-062	Levure de riz rouge®	<b>Levure de riz rouge</b>	Augmentation des transaminases et des CPK	F, 65	Vraisemblable	1
2013-089	Levure de riz rouge®	<b>Levure de riz rouge</b>	Cytolyse hépatique, urticaire généralisée	H, 45	Possible	2
2013-200	Levure de riz rouge®	<b>Levure de riz rouge</b>	Cytolyse et stéatose hépatique	H, 62	Vraisemblable	1
2016-018	Staticconcept Q10®	<b>Levure de riz rouge</b> , coenzyme Q10, <b>guggul</b> , canne à sucre, policonasol	Augmentation des transaminases	F, 71	Vraisemblable	2

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité
2017-188*	Physiomance DT2®	Thé vert, <b>olivier</b> , taurine, acide $\alpha$ -lipoïque, cannelle, vitamines C, E, B3, B5, B8, B12, B2, D3, B6, B1, B9, Zn, Cr, Mg	Augmentation des transaminases et rhabdomyolyse	H, 57	Vraisemblable	3
	Physiomance Dimeol Q10®	<b>Levure de riz rouge</b> , coenzyme Q10, ail, pin, Cr, vitamines B3 et E				
	Equilibre candida 3®	<b>Olivier</b> , coriandre, sarriette, luzerne, grande camomille, gomme arabique				
2016-320*	Trioptec®	Huile de poisson, d'onagre, vitamines C, E, B6, B12, myrtille, coenzyme Q10, Zn, Cu, Se, lutéine, orange, <b>olive</b> , zéaxanthine	Cytolyse hépatique	F, 69	Douteuse	2
2014-260	Revex-16®	<b>Garcinia cambogia</b> , thé vert, Cr, resvératrol, quercétine, poivre noir	Cytolyse hépatique	F, 23	Possible	2
2018-193	Metaferrine®	<b>Garcinia cambogia</b> , acide $\alpha$ -lipoïque, lactoferrine, coenzyme Q10, vitamine D3	Cytolyse hépatique	F	Possible	1



Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité
2009-011*	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Hépatite mixte	F, 60	Douteuse	2
2010-043*	Minceur J-15®	Slim data complex, queue de cerise, bruyère, acacia, romarin, <b>cola</b> , maté, thé vert, chistosan	Cytolyse hépatique, douleur abdominale, vomissement	H, 38	Possible	1
	Destockant Jour et Nuit®	<b>Nopal</b> , maté, gingembre, <b>café vert</b>				
2014-262	Skineance Programme 3J®	Artichaut, céleri, <b>café vert</b> , reine des prés, queue de cerise, radis noir, pruneau, pectine de pomme, vitamine B3, Cr	Hépatite mixte	F, 49	Exclue	2
2010-054	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Cytolyse hépatique	F, 59	Vraisemblable	1
2010-055	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Hépatite	F, 44	Vraisemblable	1
	Ménophytéa rétention d'eau®	Igname, Fucus, <b>Hibiscus</b>				
2010-056*	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Cytolyse hépatique	F, 59	Douteuse	1
2010-057	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Cholestase hépatique	F, 36	Possible	2
	4321 Minceur chrono Jour®	Thé vert, maté, orge, <b>cola</b> , fenouil, céleri				
	4321 Minceur chrono Nuit®	Mélisse, raisin, haricot, <b>aubépine</b> , chicorée				

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité
2019-053*	Complexe M+ phase 2®	Artichaut, <b>cola</b> , huile essentielle de menthe poivrée, de mandarinier, de cannelle	Rhabdomyolyse et cytolysse hépatique	F, 34	Douteuse	3
2010-060	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Hépatite mixte, ictère intrahépatique	F, 47	Vraisemblable	2
2011-031	TurboDraine Minceur thé pêche®	Thé vert, reine des prés, <b>nopal</b> , <b>hibiscus</b> , queue de cerise, goyave, aosa, ginseng	Cytolyse hépatique	F, 47	Vraisemblable	1
2018-588*	Boisson instantanée à base de thé vert et plantes®	Thé vert, caféine, mauve, <b>hibiscus</b> , cardamome	Hépatite, hypokaliémie, douleur abdominale, nausée, diarrhée	F, 41	Possible	1
2011-038	Ménophytéa ventre plat®	Thé vert, igname, carvi, angélique, <b>nopal</b>	Hépatite mixte	F, 48	Vraisemblable	1
2013-157	Nopal®	<b>Nopal</b>	Hépatite mixte	F, 35	Vraisemblable	2
	Dépuratif interne®	Artichaut, bardane, <i>Aloe vera</i> , pissenlit, mélisse, <i>Chrysanthellum americanum</i> , Chiendent officinal, radis noir, Baccharis genistelloides, <b>orthosiphon</b> , huiles essentielles de basilic, genévrier, coriandre, citron, menthe poivrée, pamplemousse, thym				

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité
2013-213*	Speed Draineur®	Chicorée, reine des prés, frêne, <b>orthosiphon</b> , caféine, thé vert, queue de cerise, pomme	Cytolyse hépatique	F, 60	Vraisemblable	1
2012-005*	Liquid cleanse®	Avoine, citron, noix de coco, grenade, framboise, myrtille, bleuet, sureau noir, mûre, cerise, canneberge, acérola, <i>Aloe vera</i> , chlorella, kombu, wakame, nori, endive, artichaut, réglisse, astragale, orge, haricot mungo, blé, <b>éleuthérocoque</b> , thé jasmin	Douleurs abdominales et cytolysse hépatique	F, 31	Vraisemblable	1
2014-392	Massive Sperm Optimizer®	Gingembre, <b>éleuthérocoque</b> , vitamine	Hépatite aiguë	H, 64	Douteuse	2
2018-104*	Gemo-chocs®	<b>Aubépine</b> , aulne, <b>cassis</b>	Cytolyse hépatique	F, 56	Vraisemblable	2
	Karoshil®	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <b>éleuthérocoque</b> , sélénium, vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12				
2019-022*	Ristabil®	<b>Eleuthérocoque</b> , églantier, myrtille, gelée royale, vitamines B1, B2, B6	Cytolyse et cholestase hépatique	F, 38	Exclue	2

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité
2016-040	Ymea Ménopause Jour&Nuit®	Actée à grappes, <b>rhodiole</b> , mélisse, vitamine B6, valériane, passiflore	Perturbation du bilan hépatique	F, 52	Douteuse	2
2016-067*	Seriane stress®	<b>Rhodiole</b> , vitamine B6, Mg	Hépatite cytolytique et cholestatique	F, 63	Exclue	2
2016-102*	Phytostandard Rhodiole Safran®	<b>Rhodiole</b> , safran	Cytolyse hépatique	F, 56	Possible	2
2010-016*	Formincil®	Guarana, thé vert, orange amer, <b>coléus</b>	Cytolyse hépatique	F	Douteuse	1
2010-026	Formincil®	Guarana, thé vert, orange amer, <b>coléus</b>	Hépatite aiguë	F, 38	Possible	2
2018-404*	Shiitaké Hericium LO®	<b>Shiitaké</b> , <i>Hericium erinaceus</i> , tremble, huile essentielle de laurier et d'origan	Cytolyse hépatique	F, 49	Possible	3

\*Cas impliquant la consommation d'autres compléments alimentaires.

### 3.5. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle (dont la sévérité est donc de niveau 4). Selon la méthode de nutrivigilance, le score d'imputabilité du complément alimentaire Slim Metabol® est vraisemblable.

Un rôle favorisant du complément alimentaire dans le déclenchement de cette hépatite peut être suspecté. Ce complément alimentaire est composé de nombreux ingrédients, majoritairement des plantes. Certains d'entre eux, dont le *Garcinia cambogia*, ont été associés à des hépatites fulminantes nécessitant une transplantation hépatique et ayant fait l'objet de publications.

## 4. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a reçu un signalement d'hépatite fulminante mortelle impliquant la consommation du complément alimentaire Slim Metabol®. Ce complément alimentaire Slim Metabol® est autorisé et commercialisé en Italie dans l'objectif allégué de contrôler le poids corporel. Sur la base des éléments recueillis dans le cadre de la déclaration, il semble que la patiente, bien que respectant les doses recommandées, ait consommé le produit pendant plus de trois semaines sans prendre l'avis d'un médecin comme le préconisait le fabricant. Dans ce contexte, l'Anses adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'imputabilité de l'évènement indésirable grave, en l'occurrence un décès, à la consommation de ce produit est 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 *Garcinia cambogia*, et de la levure de riz rouge (LRR). 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 les experts à considérer le lien entre cette consommation et des effets hépatiques comme bien documenté (score B2, sur une échelle de B0 à B2). 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 constate que *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, 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 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'Anses 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) ;
- L'Anses s'autosaisit pour déterminer si des conditions de sécurité d'emploi de compléments alimentaires contenant *Garcinia cambogia* peuvent être identifiées.

Enfin, l'Anses rappelle ses préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires :

- Aux consommateurs,
  - de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la consommation d'un complément alimentaire ;
  - de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
  - d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année de compléments alimentaires sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé (médecin, diététicien...) ;
  - d'être très vigilant vis-à-vis des allégations abusives ;
  - d'être très vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet, salles de sport...) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé.

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

Dr Roger Genet

## MOTS-CLES

Hépatite fatale, complément alimentaire, Slim Metabol<sup>®</sup>, levure de riz rouge, *Garcinia cambogia*

Fatal hepatitis, food supplement, Slim Metabol<sup>®</sup>, red yeast rice, *Garcinia cambogia*

## BIBLIOGRAPHIE

- Actis, G. C., E. Bugianesi, A. Ottobrelli, et M. Rizzetto. 2007. "Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast." *Digestive and Liver Disease* 39 (10):953-955. doi: 10.1016/j.dld.2006.10.002.
- Anses. 2010. "Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement." Maisons-Alfort: Anses. 158 p.
- Anses. 2014. "Avis de l'Agence nationale 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 (saisine 2012-SA-0228)." Maisons-Alfort: Anses. 34 p.
- Anses. 2019. "Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 16 p.
- ANSM. 2012. "Evaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement. Rapport d'expertise." Saint-Denis: ANSM. 36 p.
- Björnsson, E., E. I. Jacobsen, et E. Kalaitzakis. 2012. "Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing." *Journal of Hepatology* 56 (2):374-380.
- 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.
- Cadranel, J. F., M. Seddik, S. Loric, et S. Jeanne. 2009. "Statines : quelle hépatotoxicité et quelle surveillance ? Statins: hepatotoxicity and monitoring." *La Presse Médicale* 38 (5):717-725.
- Chen, G. C., V. S. Ramanathan, D. Law, P. Funchain, G. C. Chen, S. French, B. Shlopov, V. Eysselein, D. Chung, S. Reicher, et B. V. Pham. 2010. "Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements." *World Journal of Hepatology* 2 (11):410-415. doi: 10.4254/wjh.v2.i11.410.
- Corey, R., K. T. Werner, A. Singer, A. Moss, M. Smith, J. Noelting, et J. Rakela. 2016. "Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use." *Annals of Hepatology* 15 (1):123-126. doi: 10.5604/16652681.1184287.
- 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.
- Dara, L., J. Hewett, et J. K. Lim. 2008. "Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements." *World Journal of Gastroenterology* 14 (45):6999-7004. doi: 10.3748/wjg.14.6999.
- Elinav, E., G. Pinsky, R. Safadi, O. Pappo, M. Bromberg, E. Anis, L. Keinan-Boker, E. Broide, Z. Ackerman, D. N. Kaluski, B. Lev, et D. Shouval. 2007. "Association between consumption of Herbalife<sup>®</sup> nutritional supplements and acute hepatotoxicity." *Journal of Hepatology* 47 (4):514-520. doi: 10.1016/j.jhep.2007.06.016.
- Fong, T-L., K. C. Klontz, A. Canas-Coto, S. J. Casper, F. A. Durazo, T. J. Davern, P. Hayashi, W. M. Lee, et L. B. Seeff. 2010. "Hepatotoxicity Due To Hydroxycut<sup>®</sup>: A Case Series." *The American Journal of Gastroenterology* 105 (7). doi: 10.1038/ajg.2010.5.

- 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 [3]." *Gastroenterologia y Hepatologia* 27 (9):559-560. doi: 10.1157/13068145.
- 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.
- 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.
- Jones, F. J., et A. H. Andrews. 2007. "Acute liver injury associated with the herbal supplement hydroxycut in a soldier deployed to Iraq [10]." *American Journal of Gastroenterology* 102 (10):2357-2358. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01353\_10.x.
- Kim, Y.-J., M.-S. Choi, Y.B. Park, S.R. Kim, M.-K. Lee, et U.J. Jung. 2013. "Garcinia cambogia attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation." *World Journal of Gastroenterology* 19 (29):4689-4701. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4689.
- Kothadia, J. P., M. Kaminski, H. Samant, et M. Olivera-Martinez. 2018. "Hepatotoxicity Associated with Use of the Weight Loss Supplement *Garcinia cambogia*: A Case Report and Review of the Literature." *Case Reports in Hepatology* 2018. doi: 10.1155/2018/6483605.
- 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.
- 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.
- Lunsford, K. E., A. S. Bodzin, D. C. Reino, H. L. Wang, et R. W. Busuttil. 2016. "Dangerous dietary supplements: *Garcinia cambogia*-Associated hepatic failure requiring transplantation." *World Journal of Gastroenterology* 22 (45):10071-10076. doi: 10.3748/wjg.v22.i45.10071.
- 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.
- McDonnell, W. M., R. Bhattacharya, et J. B. Halldorson. 2009. "Fulminant hepatic failure after use of the herbal weight-loss supplement Exilis." *Annals of Internal Medicine* 151 (9):673-674. doi: 10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00021.
- Melendez-Rosado, J., D. Snipelisky, G. Matcha, et F. Stancampiano. 2015. "Acute hepatitis induced by pure *Garcinia cambogia*." *Journal of Clinical Gastroenterology* 49 (5):449-450. doi: 10.1097/MCG.0000000000000303.
- Roselle, H., A. Ekatan, J. Tzeng, M. Sapienza, et J. Kocher. 2008. "Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice." *Annals of internal medicine* 149 (7):516-517.
- Schoepfer, A. M., A. Engel, K. Fattinger, U. A. Marbet, D. Criblez, J. Reichen, A. Zimmermann, et C. M. Oneta. 2007. "Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife® products." *Journal of Hepatology* 47 (4):521-526. doi: 10.1016/j.jhep.2007.06.014.
- Shim, M., et S. Saab. 2009. "Severe hepatotoxicity due to hydroxycut: A case report." *Digestive Diseases and Sciences* 54 (2):406-408. doi: 10.1007/s10620-008-0353-4.
- Smith, R.J., C. Bertilone, et A.G. Robertson. 2016. "Fulminant liver failure and transplantation after use of dietary supplements." *Medical Journal of Australia* 204 (1):30-32.e1. doi: 10.5694/mja15.00816.
- Stevens, T., A. Qadri, et N.N. Zein. 2005. "Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement hydroxycut [7]." *Annals of Internal Medicine* 142 (6):477-478. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00026.



- Stickel, F., S. Droz, E. Patsenker, K. Bögli-Stuber, B. Aebi, et S. L. Leib. 2009. "Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife® nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*." *Journal of Hepatology* 50 (1):111-117. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.017.
- 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.
- 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.
- 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.

## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

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

#### GROUPE DE TRAVAIL

---

- GT « Nutrivigilance » 2018-2021

##### Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition

##### Membres

Mme Catherine ATLAN – Chef de service (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

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

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Nicolas DANIEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

M. Michel GERSON – Praticien attaché – Spécialité : endocrinologie, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PUPH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

M. Pascal PLAN – Médecin remplaçant – Spécialité : médecine générale, gériatrie, soins palliatifs

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Claude SICHEL – Retraité, Médecin généraliste – Spécialité : médecine générale

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine 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 » – 2018-2021

### **Président**

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

### **Membres**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme 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

ANNEXE 2

Suivi des modifications de l'avis

Paragraphe	Description de la modification
3.4.2	<p>Dans la partie concernant le <i>Garcinia cambogia</i>, le paragraphe « Selon l'ANSM, GC répond à la définition de médicament par fonction du fait de ses propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiants. 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 sont interdites par décision du Directeur général de l'ANSM depuis le 12 avril 2012. » est modifié ainsi : « Selon l'ANSM, GC répond à la définition de médicament par fonction du fait de ses propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiants. 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. »</p>
4.	<p>Le premier paragraphe de la conclusion « Ce complément alimentaire Slim Metabol® est commercialisé dans l'objectif allégué de contrôler le poids corporel. Sur la base des éléments recueillis dans le cadre de la déclaration, cet événement n'est pas associé à une consommation excédant les préconisations du fabricant. » est modifié ainsi : « Ce complément alimentaire Slim Metabol® est autorisé et commercialisé en Italie dans l'objectif allégué de contrôler le poids corporel. Sur la base des éléments recueillis dans le cadre de la déclaration, il semble que la patiente, bien que respectant les doses recommandées, ait consommé le produit pendant plus de trois semaines sans prendre l'avis d'un médecin comme le préconisait le fabricant. »</p>
4.	<p>Le quatrième paragraphe de la conclusion « 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 et, d'autre part, que la plante <i>Garcinia cambogia</i> ne fait l'objet d'un encadrement de son usage ni 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, 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 »). » est modifié ainsi : « 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, la plante <i>Garcinia cambogia</i> 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 <i>Garcinia gummi-gutta</i> (L.) Roxb 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. »</p>

4.	Dans le cinquième paragraphe, premier alinéa, la phrase « L'Anses recommande fortement de ne pas consommer le complément alimentaire Slim Metabol® » est complétée par la mention « hors du territoire français ».
4.	Dans le cinquième paragraphe, deuxième alinéa, la phrase « L'Agence se rapproche de l'autorité compétente pour qu'elle détermine les actions réglementaires à mener, aussi bien pour le complément lui-même et son metteur en marché que pour les ingrédients suspectés d'être à l'origine de la sévérité de l'évènement indésirable. Sans attendre les actions réglementaires, l'Anses estime également important de veiller à une large diffusion de l'information auprès du public. » est supprimée dans la mesure où cette action a été menée.
4.	Concernant les préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires, il est précisé aux consommateurs « d'être très vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet, salles de sport...) et sans conseil individualisé », la mention « d'un professionnel de santé » est ajoutée.