

AVIS

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

**relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires
contenant notamment du thé vert**

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 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 rendus publics.

L'Anses s'est auto-saisie le 22 avril 2011 pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires contenant notamment du thé vert.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis 2003, de nombreux effets indésirables en lien avec la consommation de préparations à base de thé vert ont été signalés à travers le monde. L'Anses a notamment été destinataire de 17 signalements relatifs à des produits contenant du thé vert dans le cadre de la nutrivigilance.

Afin de permettre d'identifier le rôle du thé vert dans les signalements reçus, l'Anses a analysé l'imputabilité des cas reçus jusqu'au 5 mai 2011 en se basant sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance.

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 collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) «Nutrition humaine» réuni le 24 novembre 2011 et le 22 mars 2012, sur la base de rapports initiaux rédigés par trois rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Présentation des signalements

Les 17 signalements ayant fait l'objet d'une analyse d'imputabilité dans le cadre de cette auto-saisine ont été enregistrés dans le système de nutrivigilance entre le 1^{er} mai 2009 et le 5 mai 2011. Deux ont été reçus en 2009, onze en 2010 et quatre en 2011.

Tous concernent des hépatites survenues chez quinze femmes d'âge compris entre 19 et 62 ans et chez deux hommes âgés de 38 et 72 ans, à la suite de consommation de produits contenant du thé vert. Tous les produits concernés sont des compléments alimentaires à l'exception d'un cas pour lequel le thé vert a été consommé en infusion.

3.2. Analyse d'imputabilité

Parmi les cas examinés,

- cinq ont été jugés d'imputabilité douteuse (2009-011, 2010-011, 2010-012, 2010-16 et 2010-056) ;
- quatre ont été jugés d'imputabilité possible (2009-041, 2010-026, 2010-043 et 2010-057) ;
- sept ont été jugés d'imputabilité vraisemblable (2010-054, 2010-055, 2010-060, 2011-002, 2011-005, 2011-031 et 2011-038) ;
- un a été jugé d'imputabilité très vraisemblable (2010-075).

Aucun cas n'a été jugé d'imputabilité exclue.

Les cas d'imputabilité douteuse résultent de l'identification d'une autre étiologie démontrée (hépatite E), très probable (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) ou probable (tentative de suicide avec notamment du paracétamol). Le cinquième cas d'imputabilité douteuse résulte d'une incertitude chronologique concernant le délai d'apparition (hépatite cytolytique découverte deux mois après l'arrêt du traitement).

Les cas d'imputabilité possible traduisent une incertitude quant au rôle éventuel de médicaments connus pour leur hépatotoxicité (cimétidine, paroxétine), de plantes suspectées d'être associées à des atteintes hépatiques (valériane) (Pinto Da Cunha 2002, Stickel 2005) ou d'acide linoléique conjugué consommé simultanément en quantité inconnue.

Les cas d'imputabilité vraisemblable présentent tous un score chronologique C3, issu de la combinaison d'un délai d'apparition compatible et d'une évolution suggestive à l'arrêt des prises. Les autres étiologies ne pouvant être ni exclues, ni démontrées, le score sémiologique varie, selon les cas, entre S1 (autre étiologie possible ou probable) et S2 (autre étiologie hypothétique). Les scores S1 concernent deux cas pour lesquels une hépatite auto-immune est suspectée. Les scores S2 correspondent soit à une impossibilité d'exclure une hépatite virale (en l'absence de tests sérologiques pratiqués) soit à la prise simultanée de médicaments potentiellement hépatotoxiques (acide valproïque, méthotrexate, chlorure de trospium, éthinylestrodiol/gestodène) ou d'autres compléments alimentaires contenant des ingrédients potentiellement hépatotoxiques (igname).

Le cas d'imputabilité très vraisemblable concerne une jeune femme de 19 ans ayant consommé six bols d'infusion de thé vert par jour pendant trois mois dans le cadre d'un régime amincissant. A l'arrêt de la consommation, les transaminases se sont normalisées et les douleurs abdominales ont disparu. En l'absence d'autre étiologie connue, la combinaison des scores chronologique (C3) et sémiologique (S3) conduit à une imputabilité intrinsèque I4.

3.3. Conclusions du CES

Les cas d'hépatites étudiés ne permettent pas d'incriminer formellement le thé vert car la plupart peuvent être dus à d'autres causes (hépatite virale, hépatite auto-immune, prise concomitante d'autres substances connues pour leur hépatotoxicité). De plus, l'absence de données précises sur les quantités de thé vert ingérées ne permet pas d'établir de lien entre la consommation de thé vert et la sévérité des hépatites observées. Bien que le nombre de signalements disponibles soit très faible au regard de la consommation de thé vert, quelle que soit sa forme, il apparaît toutefois que presque la moitié des cas sont d'imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable. Dans ce contexte, il convient de poursuivre une surveillance attentive des cas déclarés dans le système de nutrivigilance et d'attacher une attention particulière à l'étiquetage des produits et au respect des recommandations spécifiées dans le cadre de la saisine 2011-SA-0139 relative à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine ».

L'Agence précise que l'analyse des signalements de nutrivigilance reçus postérieurement au travail réalisé ici sera intégrée dans un futur avis.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Thé vert, hépatite, cytolyse hépatique, cholestase, ictère, transaminases, hépatotoxicité.

BIBLIOGRAPHIE

Avis du 11 mai 2011 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 n°2010-SA-0195.

Avis du 22 novembre 2010 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi d'extraits alcooliques d'igname (*Dioscorea*) dans les compléments alimentaires. Saisine n°2010-SA-0255.

Avis du 17 décembre 2012 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert. Saisine n°2011-SA-0139.

Pinto Da Cunha M., Geubel A.P. (2002) Phytothérapie et hépatotoxicité – *Louvain Med.* 121 : 407-414.

Stickel F., Patsenker E., Scuppan D (2005) Herbal hepatotoxicity – *Journal of hepatology*; 43 : 901-910