

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 27 mars 2015

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

### **relatif à un cas d'hépatite survenu après la prise d'un complément alimentaire à visée articulaire**

---

*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.*

---

#### **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 susceptible d'être lié à la consommation d'un complément alimentaire à visée articulaire. Ce cas reçu en 2012 et enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2012-015, a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

Etant donné le caractère de gravité de l'effet indésirable rapporté (cas d'hépatite ayant entraîné une hospitalisation), 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 pérenne « Nutrivigilance ». L'imputabilité du cas a été discutée en groupe de travail lors de la réunion du 6 mai 2014 puis présentée au comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni le 22 mai 2014. Le présent avis a été adopté le 4 novembre 2014 par le groupe de travail « Nutrivigilance », puis présenté au CES « Nutrition humaine » le 28 novembre 2014, date à laquelle les conclusions ont été validées.

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)).

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

#### 3.1. Composition du produit

Le produit impliqué dans le cas présenté ci-après contient les plantes et substances actives suivantes : sulfate de glucosamine, méthylsulfonylméthane, acide hyaluronique, sulfate de chondroïtine, extraits secs de racine de curcuma (*Curcuma longa*), et de racine d'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*).

#### 3.2. Cas de nutrivigilance impliquant ce produit

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu trois signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation d'un même complément alimentaire à visée articulaire. Parmi ces signalements, un effet endocrinien (cas 2011-061) et deux atteintes hépatiques (cas 2012-015 et 2013-213) ont été observés. Le cas enregistré sous le numéro 2012-015, ayant été jugé grave et d'imputabilité très vraisemblable, fait l'objet de cet avis.

#### 3.3. Cas 2012-015

##### 3.3.1. Description du cas

Il s'agit d'un homme de 65 ans, sans antécédent particulier ni traitement médicamenteux, qui consomme depuis environ deux mois un complément alimentaire à visée articulaire. Il présente le 21 novembre 2011, après le repas, des douleurs abdominales épigastriques en barre, non transfixiantes puis le 23 novembre un ictère avec des urines foncées.

Il consulte son médecin le 24 novembre. Le bilan biologique réalisé montre une cytolysé hépatique avec des concentrations en aspartate amino transférase (ASAT) de 2300 UI/L et en alanine amino transférase (ALAT) de 4460 UI/L, un taux de prothrombine à 80% et bilirubine totale à 30 µmol/L.

Il est hospitalisé le 25 novembre 2011. L'examen clinique à l'entrée montre des paramètres hémodynamiques stables chez un patient apyrétique, sans signe de décompensation cardiaque ni d'hépatopathie. Un ictère est observé mais il n'y a pas d'astérix<sup>1</sup>, d'œdème ni d'ascite. L'échographie abdominale ne montre pas de dilatation de la voie biliaire principale. Le pancréas est normal, la vésicule biliaire alithiasique, il n'y a pas de thrombose de la veine porte ou des veines sus-hépatiques. Les examens biologiques montrent une cytolysé hépatique avec cholestase ictérique (ALAT à 4000 UI/L et ASAT à 2000 UI/L). La bilirubine est augmentée jusqu'à 260 µmol/L et le taux de prothrombine au minimum à 52 %. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique et la créatininémie est normale. Bien que le patient déclare n'avoir pris aucun médicament, notamment du paracétamol, depuis plusieurs semaines, la concentration de paracétamol dans le sang est à la limite du seuil de détection. Par précaution, il est mis sous N-acétylcystéine le 26 novembre 2011, sans amélioration biologique.

Le dosage du peptide natriurétique de type B (BNP) est normal. Les sérologies VHA, VHB et VHC sont négatives mais les résultats des sérologies VHE, VIH, toxoplasmose et HSV ne sont pas disponibles. Le tableau s'est normalisé à l'arrêt des prises (à une date non précisée).

L'hépatite a récidivé en février 2012 après reprise du produit par le patient pendant trois semaines. À l'échographie, le foie est homogène sans lésion ni thrombose porte ni dilatation des voies biliaires. Tous les résultats des diagnostics différentiels : biopsie, sérologies et PCR sont négatifs. Les symptômes ont évolué favorablement avec normalisation complète de l'hépatite après l'arrêt du produit.

##### 3.3.2. Imputabilité

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'atteinte hépatique 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).

<sup>1</sup> Astérix : trouble neurologique caractérisé par des secousses musculaires brusques et brèves, signe d'une atteinte hépatique grave et caractéristique de l'encéphalopathie hépatique.

### 3.3.2.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle du produit. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet, qui est de deux mois, a été jugé compatible. L'effet régressant après l'arrêt du produit sans traitement symptomatique réputé efficace, l'évolution est qualifiée de suggestive. Par ailleurs, l'effet étant réapparu suite à la reprise du produit, la réintroduction est dite positive. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C4<sup>2</sup>.

Le score sémiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans le cas 2012-015, les autres étiologies recherchées sont négatives. Il n'y a notamment pas de prise récente de médicaments susceptibles d'expliquer le tableau clinique et les sérologies virales sont négatives. En revanche peu d'éléments sont disponibles sur l'intoxication alcoolique du patient, les gammaglutamyl-transférases (GGT) ou autres marqueurs d'intoxication alcoolique n'ayant pas été dosés et il n'y a pas d'informations sur la reprise d'une consommation éthylique après le premier épisode. Par conséquent, le score sémiologique est S2<sup>3</sup>.

Le score intrinsèque, qui résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique, est donc I4, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'effet hépatique est très vraisemblable<sup>4</sup>.

### 3.3.2.2. Score extrinsèque

#### 3.3.2.2.1. **Score bibliographique**

Le score bibliographique rend compte à un instant donné des connaissances scientifiques ou médicales sur les effets indésirables rapportés pour un produit et/ou ses composants. La recherche suivante n'a concerné que les effets indésirables hépatiques.

- Acide hyaluronique, méthylsulfonylméthane et harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*)

A ce jour, aucune étude disponible dans la littérature n'a mis en évidence de propriété hépatotoxique de l'acide hyaluronique, du méthylsulfonylméthane ou de l'harpagophyton et aucun cas d'effet indésirable hépatique n'a été rapporté. Les scores bibliographiques pour ces composants sont donc **B0**.

- Curcuma (*Curcuma longa*)

Deux études toxicologiques menées sur des souris ont mis en avant l'hépatotoxicité du curcuma ou d'un extrait alcoolique de curcuma administrés pendant 14 jours (Deshpande *et al.* 1998; Kandarkar *et al.* 1998).

Un article publié en 2006 mentionne 29 cas d'atteintes hépatiques survenus au Japon dans le cadre de la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma (Takikawa 2006).

Cependant, les données cliniques obtenues sur un grand nombre de patients traités à des doses supérieures aux doses alimentaires sur de longues périodes ainsi que les avis de plusieurs agences sanitaires (OMS, EMA et EFSA) n'ont pas mis en évidence d'hépatotoxicité du curcuma, de la curcumine et des extraits de curcuma (EFSA 2010; EMA 2009; EMA 2014; Fan *et al.* 2013; OMS 1999).

Le score bibliographique pour ce composant est donc **B1**.

- Sulfate de glucosamine et sulfate de chondroïtine

La majorité des articles disponibles implique simultanément la chondroïtine et la glucosamine.

<sup>2</sup> Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

<sup>3</sup> Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

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

En 2009, Smith et Dillon ont décrit le cas de trois patients développant des atteintes hépatiques aiguës suite à la consommation de compléments alimentaires contenant notamment de la glucosamine.

- le premier patient, âgé de 64 ans, a consommé un complément alimentaire associant de la glucosamine et de la chondroïtine pendant quatre semaines ; deux semaines après l'arrêt de la prise du complément alimentaire, le patient a développé une hépatite fulminante et une insuffisance rénale aiguë, et est décédé.
- la deuxième patiente, une femme de 57 ans, a consommé pendant un mois une association de glucosamine et d'huile de foie de morue, puis une association de glucosamine et de méthylsulfonylméthane cinq jours avant de se présenter à l'hôpital. Elle a consulté pour une anorexie, un état de malaise, une jaunisse remontant à dix jours et des démangeaisons depuis 24 heures ; l'état de santé de la patiente s'est amélioré à l'arrêt du complément alimentaire, mais elle a néanmoins développé ultérieurement une hépatite chronique.
- la troisième patiente, âgée de 55 ans, traitée par bendrofluméthiazide et diclofénac, a présenté une atteinte hépatique aiguë après avoir pris plusieurs compléments alimentaires (glucosamine, *Cimicifuga racemosa*, valériane, huile de foie de morue, huile d'onagre) pendant plusieurs mois ; la patiente s'est totalement rétablie à l'arrêt de la prise des compléments alimentaires.

La chronologie étant compatible et l'état des deux derniers patients s'améliorant et toutes autres étiologies ayant été écartées, les auteurs ont imputé l'hépatotoxicité à la glucosamine (Smith et Dillon 2009). Néanmoins le *Cimicifuga racemosa* consommé par la troisième patiente est associé à des hépatites idiosyncrasiques (EMA 2010).

En 2010, Linnebur *et al.* ont rapporté deux cas d'hépatotoxicités associées à la consommation d'un même complément alimentaire composé, notamment, de glucosamine, chondroïtine, scutellaire (*Scutellaria baicalensis*), *Acacia catechu*, acide hyaluronique et méthylsulfonylméthane. Dans les deux cas, les valeurs des transaminases sont redevenues normales en quelques semaines après l'arrêt du produit (Linnebur *et al.* 2010).

Un cas d'hépatite cholestatique a été rapporté avec ce même complément alimentaire par Yang *et al.* en 2012. La patiente s'est rétablie à l'arrêt du produit et la réintroduction du produit chez cette patiente a entraîné la réapparition d'une atteinte hépatique. Les résultats de la biopsie étaient compatibles avec une hépatite médicamenteuse. Les symptômes ont de nouveau disparu à l'arrêt du produit (Yang *et al.* 2012). Dans ces deux articles les auteurs ont imputé l'effet hépatique à la scutellaire (*Scutellaria baicalensis*). Néanmoins, la suspicion d'hépatotoxicité de cette espèce semble reposer principalement sur une analogie avec la scutellaire américaine (*Scutellaria lateriflora*) pour laquelle des adultérations ont été rapportées (Foster 2012).

Linnebur *et al.* ont par ailleurs consulté l'Adverse Event Reporting System (système de vigilance américain) pour la glucosamine et la chondroïtine. Il ont relevé que, sur la période du 1<sup>er</sup> novembre 1997 au 16 octobre 2008, un décès et 5 cas d'hépatotoxicité ont été enregistrés chez des patients consommant du sulfate de chondroïtine, qu'il soit associé ou non à la glucosamine (Linnebur *et al.* 2010).

Cerda *et al.* ont interrogé 151 patients atteints d'une maladie hépatique afin de connaître leur consommation de produits contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine. Les auteurs ont observé que 15 % des patients souffrant de maladies hépatiques chroniques ont consommé ces produits et ont conclu que cette proportion était élevée. Chez deux patients utilisant de la glucosamine, une élévation des concentrations des transaminases a été mise en évidence et, chez un de ces patients, un rash cutané dont l'étiologie a été attribuée à la prise de glucosamine (Cerda *et al.* 2013).

En 2013, Von Felden *et al.* ont présenté le cas d'un homme souffrant d'une hépatite auto-immune sévère suite à la prise d'une préparation contenant de la glucosamine et de la chondroïtine. Une recherche étiologique étendue n'a pas permis d'identifier d'autres causes possibles. Les auteurs ont conclu que ce type de produits peut induire une atteinte hépatique sévère mimant une hépatite auto-immune (Von Felden *et al.* 2013).

Deux articles rapportent des effets indésirables impliquant uniquement de la glucosamine.

Ossendza *et al.* ont exposé en 2007 le cas d'un homme de 52 ans traité par de la glucosamine et développant une hépatite cholestatique. Les tests hépatiques se sont normalisés huit semaines après l'arrêt du produit. Le délai de survenue et les résultats de l'enquête étiologique étant en faveur d'un mécanisme immuno-allergique, les auteurs ont considéré que l'effet pouvait probablement être attribué au produit (Ossendza *et al.* 2007).

Ebrahim *et al.* ont rapporté en 2012 le cas d'une femme de 55 ans présentant une atteinte hépatique symptomatique avec des taux de transaminases sériques dix fois supérieurs à la normale suite à la prise d'un complément alimentaire contenant de la glucosamine. Une semaine après l'arrêt du produit les transaminases ont fortement diminué. Quatre semaines après l'arrêt, la patiente s'est complètement rétablie et les tests hépatiques sont redevenus normaux. Les principales autres causes d'atteinte hépatique ont été évaluées et écartées (Ebrahim *et al.* 2012).

Les scores bibliographiques du sulfate de glucosamine et du sulfate de chondroïtine sont évalués à **B2**<sup>5</sup>.

#### **3.3.2.2. Autre cas de nutrivigilance**

Un second cas d'atteinte hépatique impliquant ce produit a été déclaré à la nutrivigilance. Ce signalement (n° 2013-213) concerne une femme de 60 ans ayant utilisé le produit de mars à fin août 2013 et un complément alimentaire minceur de juillet à fin août 2013. La patiente a développé une hépatite cytolitique diagnostiquée mi-septembre 2013. Son état s'est normalisé en novembre 2013. Un bilan étiologique incomplet a écarté quelques étiologies virales (hépatites virales A, B et C). Ce cas a été jugé d'imputabilité vraisemblable.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

Parmi les trois signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation d'un même produit à visée articulaire et portés à la connaissance de l'Anses dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, deux concernent des effets de type hépatique. Ces deux cas ont été jugés d'imputabilité très vraisemblable et vraisemblable.

Considérant les données bibliographiques disponibles, la gravité d'un cas jugé d'imputabilité très vraisemblable et la déclaration d'autres cas hépatiques impliquant des produits contenant de la glucosamine et de la chondroïtine, l'Anses va s'autosaisir de l'évaluation des risques liés à la consommation des compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine.

<sup>5</sup> Le score bibliographique s'échelonne de B0 à B3.

**MOTS-CLES**

Glucosamine, méthylsulfonylméthane, acide hyaluronique, chondroïtine, curcuma, harpagophyton, articulation, hépatite, signalement, effet indésirable, nutrivigilance

**BIBLIOGRAPHIE**

Anses (2011) Avis relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

Cerda C, Bruguera M, Parés A (2013) Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology* **19**(32), 5381-5384.

Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, Raste AS, Gadre SG, Maru GB (1998) Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. *Toxicology Letters* **95**(3), 183-193.

Ebrahim V, Albeldawi M, Chiang DJ (2012) Acute liver injury associated with glucosamine dietary supplement. *BMJ case reports*.

EFSA (2010) Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*, **8**(9), 1679 ; 46 p.

EMA (2009) Assessment report on *Curcuma longa* L. rhizoma (EMA/HMPC/456848/2008, 12 novembre 2009).

EMA (2010) Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma (EMA/HMPC/3968/2008, 25 novembre 2010).

EMA (2014) Assessment report on *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (C. xanthorrhiza D. Dietrich), rhizoma (EMA/HMPC/604598/2012, 28 janvier 2014).

Fan X, Zhang C, Liu DB, Yan J, Liang HP (2013) The clinical applications of curcumin: Current state and the future. *Current Pharmaceutical Design* **19**(11), 2011-2031.

Foster S (2012) Adulteration of skullcap with American germander. *HerbalGram* **93**, 34-41.

Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, Deshpande SS, Maru GB (1998) Subchronic oral hepatotoxicity of turmeric in mice - Histopathological and ultrastructural studies. *Indian Journal of Experimental Biology* **36**(7), 675-679.

Linnebur SA, Rapacchietta OC, Vejar M (2010) Hepatotoxicity associated with Chinese skullcap contained in Move Free Advanced dietary supplement: Two case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* **30**(7), 258e-262e.

OMS (1999) WHO selected monographs on selected medicinal plants, vol. 1. Rhizoma Curcumae Longae : dried rhizome of *Curcuma longa* L. .

Ossendza RA, Grandval P, Chinoune F, Rocher F, Chapel F, Bernardini D (2007) Acute cholestatic hepatitis with Glucosamine forte®. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **31**(4), 449-450.

Smith A, Dillon J (2009) Acute liver injury associated with the use of herbal preparations containing glucosamine: Three case studies. *BMJ case reports*.

Takikawa H (2006) Drug-induced liver injury by dietary supplements in Japan. *Japan Medical Association Journal* **49**(9-10), 327-329.

Von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F (2013) Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* **51**(3), 219-223.

Yang L, Aronsohn A, Hart J, Jensen D (2012) Herbal hepatotoxicity from Chinese skullcap: A case report. *World Journal of Hepatology* **4**(7), 231-233.