



anses

Effets indésirables induits par la réglisse consommée dans le cadre alimentaire

Étude des cas enregistrés
par les centres antipoison
(de janvier 2012 à décembre 2021)

Rapport d'étude
de toxicovigilance

Octobre 2022



Connaître, évaluer, protéger



Effets indésirables induits par la réglisse consommée dans le cadre alimentaire

Étude des cas enregistrés par les Centres antipoison
de janvier 2012 à décembre 2021

RAPPORT d'étude de toxicovigilance

Groupe de travail « Vigilance des toxines naturelles »
Auto-saisine 2022-AUTO-0077

Octobre 2022

Mots clés

Réglisse ; glycyrrhizine ; pseudo-hyperaldostéronisme ; centres antipoison ; toxicovigilance.

Glycyrrhiza; Glycyrrhizic Acid; Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome; Poison Control Centers; Toxicovigilance.

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 VIGILANCE DES TOXINES NATURELLES

Président

Luc DE HARO – CAP de Marseille - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique et toxinologie

Vice-Président

Gaël LE ROUX – CAP d'Angers - Pharmacien - compétences en botanique et toxicologie

Membres

Éric ABADIE – IFREMER - Chargé de recherche - compétences en toxicologie et biotoxines marines

David BOELS – CHU de Nantes - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Nicolas DELCOURT – CAP de Toulouse - Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Adrien MAILLOT – Responsable du Dispositif Toxicovigilance Océan-Indien – CHU de La Réunion

Magali OLIVA-LABADIE – CAP de Bordeaux - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Jérôme LANGRAND – CAP de Paris - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Jérôme GUITTON – HCL - Professeur des universités - Praticien hospitalier - pharmaco-toxicologie

Sylvie MICHEL – Faculté de Pharmacie de Paris - Professeur de pharmacognosie

Nathalie PARET – CAP de Lyon - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

RAPPORTEURS

Weniko CARÉ – Médecin du Service de Santé des Armées – Interniste et toxicologue - Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint- Mandé - Centre antipoison de Paris, Hôpital Fernand-Widal

Guillaume GRENET – CAP de Lyon - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Jérôme LANGRAND – CAP de Paris - Praticien hospitalier - compétences en toxicologie clinique

Gaël LE ROUX – CAP d'Angers - Pharmacien - compétences en botanique et toxicologie

Corinne SCHMITT - CAP de Marseille - Pharmacien - compétences en toxicologie clinique

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Sandra SINNO-TELLIER – Coordinatrice de la Toxicovigilance – Direction Alertes et Vigilances sanitaires

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION

Validation du rapport d'étude

Juliette BLOCH, directrice de la Direction Alertes et Vigilances Sanitaires : 11/10/2022.

Citation suggérée

Anses. (2022). Effets indésirables induits par la réglisse consommée dans le cadre alimentaire : Étude des cas enregistrés par les Centres antipoison de janvier 2012 à décembre 2021. Rapport d'étude de toxicovigilance. (Auto-saisine 2022-AUTO-0077). Anses. Maisons-Alfort. 26 p.

Table des matières

Synthèse	6
Sigles et abréviations	8
1. Contexte	9
2. Présentation de la réglisse	9
3. Objectifs	12
4. Modalités de réalisation des travaux : moyens mis en œuvre et organisation	12
5. Prévention des risques de conflit d'intérêts	12
6. Matériel et méthodes	12
6.1. Schéma et période d'étude	12
6.2. Sources de données des agents et des cas	12
6.2.1. Base des cas	12
6.2.2. Base des agents	13
6.3. Définition et critères de sélection des cas d'intérêt	13
6.4. Méthodes d'évaluation de la gravité et de l'imputabilité	14
6.4.1. Gravité clinique	14
6.4.2. Imputabilité	14
6.5. Plan d'analyse	14
7. Résultats	14
7.1. Étude des cas par catégories d'agents	16
8. Discussion	19
9. Conclusions du groupe de travail et de l'Anses	21
10. Bibliographie	22

Synthèse

La réglisse est l'une des plantes ayant la plus grande valeur commerciale au monde, avec un large éventail d'utilisations, en particulier dans les industries du tabac, cosmétique, alimentaire et pharmaceutique. Dans ces utilisations, *Glycyrrhiza glabra* est l'espèce la plus importante de ce genre botanique. La consommation de réglisse expose à des risques et principalement au pseudo-hyperaldostéronisme. Cette toxicité est bien documentée et les cas rapportés dans la littérature sont très nombreux. Dans l'Union européenne, la glycyrrhizine figure sur la liste des substances aromatisantes. Le règlement n°1169/2011 impose des mentions d'étiquetage particulières selon le type de produit (confiseries, boissons alcoolisées ou non, compléments alimentaires) et leur concentration en glycyrrhizine.

Compte-tenu des appels et signalements d'intoxications graves auprès des Centres antipoison (CAP) et du dispositif de Nutrivigilance, l'Anses a conduit une étude rétrospective portant sur les intoxications après consommation d'au moins un agent alimentaire contenant de la réglisse ou ses dérivés, et rapportés aux CAP au cours de la période 2012 - 2021, soit dix ans.

Au cours de cette période, 64 cas ont été inclus. Le nombre de cas annuel allait de trois à neuf, sans variation significative au cours de la période. Les intoxications à la réglisse dans le cadre alimentaire représentaient une circonstance très rare (0,008 % des cas symptomatiques rapportés aux CAP, toutes causes confondues). Les produits consommés étaient : des boissons non alcoolisées (pastis sans alcool, AntésiteTM avec réglisse, et sirop de réglisse : 50 %), des boissons alcoolisées de type pastis (10,9 %), des confiseries contenant de la réglisse (12,5 %), des confiseries faites d'extrait de réglisse pur (9,4 %), des tisanes (12,5 %) et des compléments alimentaires (4,7 %). La consommation était le plus souvent chronique (67,2 %). Un usage excessif était majoritairement rapporté (70,3 %). En cas de consommation chronique, la présentation était stéréotypée avec un tableau de pseudo-hyperaldostéronisme dont la gravité semblait corrélée à la quantité de glycyrrhizine ingérée. En cas de consommation aiguë, on observait de rares cas de réaction d'allure allergique. La gravité était forte dans 42,2 % des intoxications et un décès était rapporté. Les cas graves étaient observés avec tous les types de produits, à l'exception du sirop de réglisse et des compléments alimentaires, et plus fréquemment avec les boissons (pastis avec ou sans alcool et AntésiteTM). Lorsque l'évolution était précisée (57,8 %), elle était favorable dans la quasi-totalité des cas (91,9 %), souvent après prise en charge hospitalière, et notamment en réanimation. Un seul patient présentait des séquelles, des suites d'un accident vasculaire cérébral compliquant une crise hypertensive.

Le pseudo-hyperaldostéronisme induit par la réglisse étant une situation clinique *a priori* connue des praticiens, et notamment de ceux spécialisés en HTA, il est vraisemblable que le signalement à la toxicovigilance ne soit pas fréquemment jugé comme nécessaire. La sous-déclaration des cas dans cette étude a donc très probablement été majeure. Toutefois, la rareté des cas rapportés aux CAP ne devrait pas faire sous-estimer le risque de pseudo-hyperaldostéronisme et de ses complications graves, parfois mortelles, largement documentées dans la littérature scientifique.

Étant donné la présence de réglisse ou de ses dérivés dans de très nombreux produits de la consommation courante (alimentaires, cosmétiques, médicamenteux, issus du tabac), l'Anses s'est autosaisie afin d'établir une valeur toxique de référence (VTR) de la glycyrrhizine et d'évaluer les risques liés à la consommation alimentaire de réglisse. A l'issue de cette évaluation et en vue d'une amélioration de l'information des consommateurs, l'étiquetage des produits contenant de la réglisse ou ses dérivés pourrait être modifié comme suit :

- en ajoutant la mention « contient de la réglisse » sur tous les produits, quelle que soit la concentration ;
- en supprimant la mention « les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive », car il existe un risque d'hypertension artérielle en cas de consommation excessive y compris chez les personnes en bonne santé ;

- pour la remplacer par la mention « une consommation excessive et/ou régulière expose à un risque d'hypertension artérielle et d'autres effets indésirables pouvant être graves, à consommer avec modération ».

Sigles et abréviations

11 β -HSD2 : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

A3MG : acide 3 β -monoglucuronyl-18 β -glycyrrhétinique

AG : acide glycyrrhizique (acide 18 β -glycyrrhétinique)

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

AVC : accident vasculaire cérébral

BNCM : Base nationale des cas médicaux

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CAP : Centre antipoison

DER : Département d'évaluation des risques

DJA : Dose journalière admissible

DS : déviation standard

DSI : dose journalière supposée ingérée

EI : écart interquartile

GT : Groupe de travail

HTA : Hypertension artérielle

LOAEL : *Lowest Observed Adverse Effect Level*

NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level*

PSS : *Poisoning Severity Score*

SAC : Service des agents et compositions

SAU : Service d'accueil des urgences

SCM : Service des cas médicaux

SGT : Score de gravité en toxicovigilance

SICAP : Système d'information commun des Centres antipoison

SID : Système d'information décisionnel

VTR : Valeur toxicologique de référence

1. Contexte

La réglisse est largement utilisée, en particulier dans les industries du tabac, cosmétique, alimentaire et pharmaceutique. *Glycyrrhiza glabra*, ou réglisse glabre, est l'espèce la plus fréquente du genre botanique.

La consommation de réglisse expose à des risques et principalement au pseudo-hyperaldostéronisme. La littérature scientifique abonde de rapports de cas de complications graves, et parfois mortelles, dans le cadre d'une consommation en quantités souvent décrites comme importantes.

Une revue de la littérature, réalisée en 2014, compilant 402 articles scientifiques a montré que la réglisse était responsable de plus de 12 % des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires végétaux ou de produits traditionnels à base de plantes (Di Lorenzo, 2015). Dans une étude rétrospective multicentrique des données issues de centres antipoison (CAP) européens et brésiliens, la réglisse figurait parmi les 10 plantes consommées dans le cadre alimentaire les plus fréquemment à l'origine d'effets indésirables (Lüde, 2016).

En France, plusieurs cas d'intoxications graves après la consommation de réglisse ont été récemment rapportés auprès des centres antipoison et du dispositif de Nutrivigilance de l'Anses. Les personnes présentaient un tableau de pseudo-hyperaldostéronisme et notamment une hypertension artérielle (HTA) sévère et/ou une hypokaliémie profonde.

Or, il apparaît que les conditions d'étiquetage en Europe des produits alimentaires contenant de la réglisse ou ses dérivés ne mentionnent de risque qu'au-delà de certaines concentrations et pour les personnes souffrant d'HTA, alors que la consommation chronique de réglisse peut conduire à une HTA par pseudo-hyperaldostéronisme même en l'absence d'HTA préexistante.

L'Anses s'est autosaisie de ce sujet en confiant au GT « Vigilance des toxines naturelles » l'analyse des cas d'intoxication après consommation de réglisse rapportés aux CAP, préalablement à la détermination d'une valeur toxique de référence (VTR)¹ de la glycyrrhizine et d'une évaluation des risques liés à la consommation alimentaire de réglisse.

2. Présentation de la réglisse

Le mot « réglisse » désigne la plante, sa racine et son extrait aromatique. *Glycyrrhiza* L. est un genre comprenant des plantes herbacées vivaces ou des sous-arbrisseaux et appartenant à la famille des *Fabaceae*, à racines ligneuses et rampantes. Les flavonoïdes et les saponines triterpéniques sont abondants dans les rhizomes et les racines. Les saponines triterpéniques sont les principaux constituants de la réglisse et sont responsables de son goût sucré. Parmi ces saponines, la glycyrrhizine est le composant le plus abondant de la racine de réglisse. Elle est composée d'acide glycyrrhétique conjugué à un disaccharide d'acide glucuronique. La glycyrrhizine peut former une variété de sels et se trouve naturellement dans la racine de réglisse sous forme de sels de calcium, potassium et magnésium.

On utilise les racines et les stolons² de la réglisse pour obtenir l'extrait de réglisse. Dans l'industrie alimentaire, la réglisse est consommée comme confiserie en raison d'un goût très doux. La racine de réglisse séchée peut être mâchée en guise de friandise. La glycyrrhizine est utilisée comme édulcorant (pouvoir sucrant 50 à 100 fois plus important que celui du saccharose), adoucissant et exhausteur de goût. Elle est utilisée dans de nombreux produits sucrés (confiseries, chewing-gums, snacks, produits de boulangerie, glaces et sorbets) pour renforcer leur pouvoir sucrant, des produits salés pour atténuer cette caractéristique, dans des produits

¹ VTR : indicateur toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine lié à l'exposition à une substance chimique.

² Stolon : tige aérienne rampante poussant au niveau du sol ou dans le sol.

à base de cacao (comme exhausteur de goût permettant de diminuer la quantité de cacao utilisée), dans certaines boissons gazeuses et sirops, dans certaines boissons alcoolisées à base d'extraits de réglisse (pastis, ouzo, raki, sambuca,...) et dans le pastis sans alcool. Dans la bière, la réglisse est utilisée comme agent moussant (propriétés tensioactives), pour atténuer l'amertume, ou aromatiser et colorer les bières de type *porter*.

Après ingestion, la glycyrrhizine est hydrolysée en acide 3 β -monoglucuronyl-18 β -glycyrrhétinique (A3MG) et en acide 18 β -glycyrrhétinique (AG ou énoxolone) par des β -glucuronidases bactériennes. L'A3MG et l'AG sont facilement et rapidement absorbés au niveau de l'intestin, liés à l'albumine sérique, et métabolisés dans le foie. Les métabolites sont excrétés dans la bile sous formes glucuro- et sulfoconjuguées. En raison d'un cycle entéro-hépatique, la clairance plasmatique nécessite plusieurs jours pour être complète.

L'A3MG et l'AG peuvent se lier aux récepteurs des minéralocorticoïdes (effet direct) mais avec une affinité très faible. L'A3MG induit un pseudo-hyperaldostéronisme par inhibition dose-dépendante de l'isoenzyme de type 2 de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -HSD2) dans le tissu rénal. Cette enzyme catalyse la transformation des 11-cortico-stéroïdes (cortisol et corticostérone) en 11-oxo-stéroïdes (cortisone et 11-déhydrocorticostérone). L'affinité de la cortisone pour les récepteurs des minéralocorticoïdes étant très faible, la 11 β -HSD2 permet d'éviter une stimulation excessive des récepteurs des minéralocorticoïdes par le cortisol. L'augmentation significative de la concentration de cortisol dans le tissu rénal conduit à un pseudo-hyperaldostéronisme : élimination rénale de potassium, rétention hydrosodée, élévation de la pression artérielle, alors qu'il existe une freination du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans les cellules musculaires lisses vasculaires, l'activation des récepteurs des minéralocorticoïdes augmente la résistance vasculaire systémique. En outre, l'AG inhibe le métabolisme hépatique de l'aldostérone en inhibant l'activité de la 5 β -réductase.

Lors de la consommation chronique de réglisse à dose supposée toxique, les patients présentent généralement une HTA, une rétention hydrosodée, et une hypokaliémie avec alcalose métabolique et kaliurèse augmentée. Après arrêt de la consommation de réglisse, l'inhibition de l'activité de la 11 β -HSD2 persiste environ deux semaines et la normalisation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone nécessite deux à six mois.

La teneur en glycyrrhizine des produits alimentaires est fonction de la quantité d'extrait de réglisse utilisée et de sa propre teneur en glycyrrhizine (de 2 à 20 %). L'extrait de réglisse contient de 4 à 25 % de glycyrrhizine. La teneur en saponines triterpéniques, dont la glycyrrhizine, varie de manière significative selon des facteurs génétiques, environnementaux (dont la zone géographique), la récolte et la transformation de la réglisse. En outre, les produits à base de glycyrrhizine et leurs formes sont nombreux et différents (plante, extrait, glycyrrhizine purifiée, formes solides ou liquides). Il est donc difficile de connaître la concentration en glycyrrhizine des produits commercialisés.

Cette grande variabilité de concentration en glycyrrhizine rend difficile la détermination d'une dose journalière admissible (DJA)³ de réglisse et/ou de glycyrrhizine. D'autre part, la difficulté à prédire la biodisponibilité orale de la glycyrrhizine, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et la variabilité interindividuelle de réponse à la glycyrrhizine, complexifient la détermination d'une relation dose-effet et donc d'une VTR.

En 2003, le Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne a conclu que, bien que les informations toxicologiques relatives à la glycyrrhizine ne permettent pas de déterminer une DJA, la limite supérieure pour une ingestion régulière de 100 mg/j offre un niveau de protection suffisant pour la majorité de la population (Scientific Committee on Food, 2003). D'ailleurs le Comité d'experts FAO/OMS sur les

³ DJA : valeur sanitaire de référence correspondant à la quantité d'une substance qu'un individu peut ingérer chaque jour sans risque pour la santé.

additifs alimentaires (JECFA) a conclu qu'une consommation de 100 mg/j n'est pas susceptible d'entraîner des effets indésirables chez la majorité des adultes (World Health Organization, 2004).

Sur la base d'études sur les rongeurs, la dose sans effet toxique (*No Observable Adverse Effect Level*, NOAEL) de la glycyrrhizine purifiée serait comprise entre 15 et 229 mg/kg/jour (Isbrucker, 2006). En appliquant des facteurs d'incertitude pour les différences intra et inter-espèces, la DJA de la glycyrrhizine serait comprise entre 0,015 et 0,229 mg/kg/jour, soit au maximum 15 mg pour un adulte pesant environ 70 kg. D'ailleurs, une dose quotidienne régulière de 100 mg/jour a été établie comme seuil à partir duquel les effets indésirables ont été observés (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) et, en appliquant un facteur d'incertitude de 10, certains auteurs ont suggéré qu'une ingestion journalière de 10 mg de glycyrrhizine serait sans conséquence sanitaire pour la plupart des adultes en bonne santé (Størmer, 1993). La consommation quotidienne moyenne de glycyrrhizine a été estimée à 1 à 10 mg dans plusieurs pays mais avec de grandes variations et des consommations parfois de l'ordre du gramme (Penninkilampi, 2017).

Dans l'Union européenne, la glycyrrhizine figure sur la liste des substances aromatisantes. Le règlement n°1169/2011 impose des mentions d'étiquetage particulières. La mention « contient de la réglisse » doit être ajoutée pour les confiseries ou boissons contenant de la glycyrrhizine à une concentration supérieure à 100 mg/kg ou 10 mg/l, sauf si le terme « réglisse » figure déjà dans la liste des ingrédients ou dans la dénomination de la denrée alimentaire. La mention « *contient de la réglisse – les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive* » doit être ajoutée pour les confiseries à des concentrations supérieures à 4 mg/g et pour les boissons à des concentrations supérieures à 50 mg/l (ou 300 mg/l pour les boissons contenant plus de 1,2 % en volume d'alcool). Pour les compléments alimentaires en France, la portion journalière recommandée de produits à base de réglisse ne doit pas conduire à une ingestion de glycyrrhizine supérieure à 100 mg et l'étiquetage doit comporter un avertissement (« *ne pas utiliser pendant plus de six semaines sans avis médical* ») et un avertissement déconseillant l'emploi chez les enfants.

Le Tableau I présente les concentrations en glycyrrhizine qui ont été rapportées.

Tableau I : Concentrations en glycyrrhizine rapportées dans certains produits alimentaires (Scientific Committee on Food, 2003 ; Payen 2009)

Classe	Produit	[glycyrrhizine]	Quantité maximale théorique journalière pour une dose de glycyrrhizine ingérée ≤ 100 mg/j
Boissons	Antésite™ avec réglisse	23000 mg/l	4,3 ml (soit 5,7 doses de 15 gouttes)
	Pastis sans alcool	57 – 1270 mg/l	78 – 1754 ml (soit 3,9 – 57,7 doses de 2 cl)
	Sirop de réglisse	411 mg/l	243 ml (soit 12,2 doses de 2 cl)
	Pastis avec alcool	70 – 200 mg/l	500 – 1429 ml (soit 25 – 71,5 doses de 2 cl)
Phytothérapie	Tisanes	2 – 450 mg/l (moyenne : 126)	222 – 50000 ml (soit 1 à 225 tasses)
Confiseries	Extrait de réglisse pur	18 – 28 mg/g	3,6 – 5,6 g (soit 60 % à 93,3 % d'une boîte de 6 g)
	Confiserie avec réglisse	0,29 – 7,9 mg/g	12,7 – 344 g (soit 3,7 à 98,3 % d'un paquet de 350 g)

3. Objectifs

L'objectif de l'étude était de réaliser le bilan des intoxications rapportées aux CAP après consommation de réglisse dans le cadre alimentaire.

4. Modalités de réalisation des travaux : moyens mis en œuvre et organisation

L'étude a été confiée au groupe de travail de l'Anses « Vigilance des toxines naturelles ».

Weniko CARE, Guillaume GRENET, Jérôme LANGRAND, Gaël LE ROUX et Corinne SCHMITT étaient rapporteurs de l'étude.

5. Prévention des risques de conflit d'intérêts

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'étude.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Agence (www.anses.fr).

6. Matériel et méthodes

6.1. Schéma et période d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective portant sur les cas (adultes et pédiatriques) symptomatiques après exposition par voie orale à au moins un agent destiné à la consommation alimentaire, contenant de la réglisse et/ou ses dérivés, et rapportés aux CAP au cours de la période [2012 - 2021].

6.2. Sources de données des agents et des cas

Le système d'information des CAP (SICAP) est composé du Service des agents et compositions (SAC) permettant la gestion de la base nationale des produits et compositions (BNPC), et du Service des cas médicaux (SCM) permettant la mise à jour de la Base nationale des cas médicaux (BNCM).

Les CAP et l'Anses utilisent les données non nominatives du SICAP pour les besoins de toxicovigilance, interrogeable via un système d'information décisionnel dédié (SID).

6.2.1. Base des cas

Les cas sont issus de la BNCM, qui comprend les données à caractère personnel recueillies et enregistrées par les CAP dans le cadre de leur mission de réponse téléphonique à l'urgence (RTU).

Des cas peuvent également être « hors RTU » : cas notifiés aux CAP sans qu'ils ne soient contactés pour une téléconsultation médicale, cas recherchés spécifiquement dans les dossiers d'hospitalisation de façon proactive, cas signalés via le portail des signalements.

6.2.2. Base des agents

Les agents concernés (mélanges, substances/ingrédients, classes d'agents, etc.) ont été recherchés dans la BNPC, thésaurus des agents ayant motivé une téléconsultation et/ou faisant l'objet d'une obligation réglementaire de déclaration de composition. Il s'agit d'une base de données dynamique, mise à jour en permanence à partir des déclarations réglementaires ou spontanées des industriels et des réponses aux demandes spécifiques des CAP.

Les agents de la BNPC sont référencés dans des classes d'agents déterminées par une hiérarchie principale d'usage : <https://bnpc.antipoison.fr/h1.php>.

6.3. Définition et critères de sélection des cas d'intérêt

Depuis la BNPC, ont été extraits les cas :

- dont au moins un des agents codés contenait de la réglisse dans la composition déclarée à la BNPC (mots clés : « réglisse », « liquorice », « licorice », « glycyrrhizine », « glycyrrh% », ou numéro CAS de la glycyrrhizine - 1405-86-3) ;
- et/ou dont au moins un des agents codés appartenait à la classe d'agents « pastis » (hiérarchie : liqueurs et alcools) ou « pastis sans alcool » (hiérarchie : boisson sans alcool) ;
- et/ou pour lesquels les mots « réglisse » et/ou « glycyrrhizine » figuraient dans l'observation médicale.

Les critères d'inclusion étaient : exposition par voie orale, avec un agent destiné à la consommation par voie orale dans le cadre alimentaire (boissons alcoolisées, boissons non alcoolisées, confiseries, phytothérapie et compléments alimentaires) et contenant de la réglisse ou dérivés, avec présence d'au moins un symptôme (gravité non nulle) (voir §6.4.1) et avec une imputabilité forte (3 à 4) (voir §6.4.2).

Les critères d'exclusion étaient : exposition par une autre voie que la voie orale, agents pour lesquels la présence de réglisse et/ou dérivés n'est pas spécifiée dans la composition, médicaments, agents non destinés à une consommation par voie orale (produits cosmétiques, etc.), contexte suicidaire, absence de symptôme (gravité nulle), et imputabilité faible (1 à 2) ou nulle (0 : présentation clinique non liée à l'ingestion de réglisse).

Les variables recueillies étaient : données démographiques (sexe ; âge : adultes ≥ 18 ans), antécédents médicaux, traitement médicamenteux, poids, taille, produit consommé (boissons alcoolisées, boissons non alcoolisées, confiseries, tisanes, phytothérapie, compléments alimentaires), quantité consommée (dose supposée ingérée journalière - DSI, durée d'exposition, circonstances d'exposition (consommation conforme ou non aux recommandations), co-expositions significatives (médicaments, produits alimentaires), présentation clinique (symptômes, délai d'apparition, mode de révélation), gravité, lieu et modalités de prise en charge, résultats d'examens complémentaires (dont dosage toxicologique si disponible), évolution.

La durée d'exposition était déterminée selon le codage (aiguë, subaiguë ou chronique) et/ou la durée quand elle était précisée. L'exposition était considérée comme aiguë quand elle était inférieure ou égale à sept jours, subaiguë quand elle était supérieure ou égale à huit jours et inférieure à trois mois, et chronique quand elle était supérieure ou égale à trois mois.

L'usage était considéré comme conforme si la DSI quotidienne de glycyrrhizine était inférieure ou égale à 100 mg/j (tableau 1), à l'exception du pastis avec alcool. Pour cet agent, la DSI devait être inférieure ou égale à trois unités par jour, soit 60 ml/j. Lorsque la DSI n'était pas renseignée, l'évaluation était faite au moyen de l'observation médicale. En l'absence de donnée, l'usage était considéré comme « non précisé ».

6.4. Méthodes d'évaluation de la gravité et de l'imputabilité

6.4.1. Gravité clinique

La gravité est évaluée selon la méthode d'évaluation du score de gravité en toxicovigilance (SGT), adaptée du *Poisoning Severity Score* (PSS) pour les intoxications aiguës (Persson et al., 1998). Elle comporte 5 niveaux : gravité nulle SGT 0 (absence de symptôme), gravité faible SGT 1 (symptômes bénins), gravité moyenne SGT 2 (symptômes de gravité moyenne), gravité forte SGT 3 (symptômes de gravité forte ayant notamment engagé le pronostic vital à un moment de l'évolution), et décès SGT 4.

Le toxicologue qui prend en charge le cas au moment de l'appel évalue la gravité et la code dans le dossier : c'est la gravité estimée. Les rapporteurs ont relu et analysé tous les dossiers sélectionnés et la gravité a été réévaluée. En cas de discordance, c'est la gravité réévaluée par l'expert rapporteur qui a été retenue.

6.4.2. Imputabilité

L'imputabilité établie selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul_imputabilite.html) permet de déterminer, à l'aide de 5 niveaux (imputabilité nulle I₀, non exclue/douteuse I₁, possible I₂, probable I₃ et très probable I₄), la force du lien causal entre une exposition à un agent et la survenue d'un symptôme, syndrome ou d'une maladie.

Le lien de causalité est évalué selon six facteurs indépendants : exposition, symptômes, chronologie, métrologie ou dosages biologiques, diagnostic différentiel et bibliographie. Pour chaque facteur, un degré de certitude est codé (0, 1, 2). Dans cette étude, les rapporteurs ont relu et analysé les dossiers sélectionnés dans leur intégralité et l'imputabilité des cas a été revue et recodée.

6.5. Plan d'analyse

Les analyses statistiques ont été faites à l'aide du logiciel GraphPad Prism[®], version 9.1.2 (GraphPad Software, La Jolla, Etats-Unis). Pour le nombre annuel de cas d'intoxication rapportés, un test de régression linéaire univariée (R² et F-test) a été réalisé.

7. Résultats

Au cours de la période d'étude, 520 cas d'exposition supposée à la réglisse ont été extraits depuis la BNCM. Après relecture de l'intégralité des dossiers, seuls 64 cas ont été inclus (figure 1).

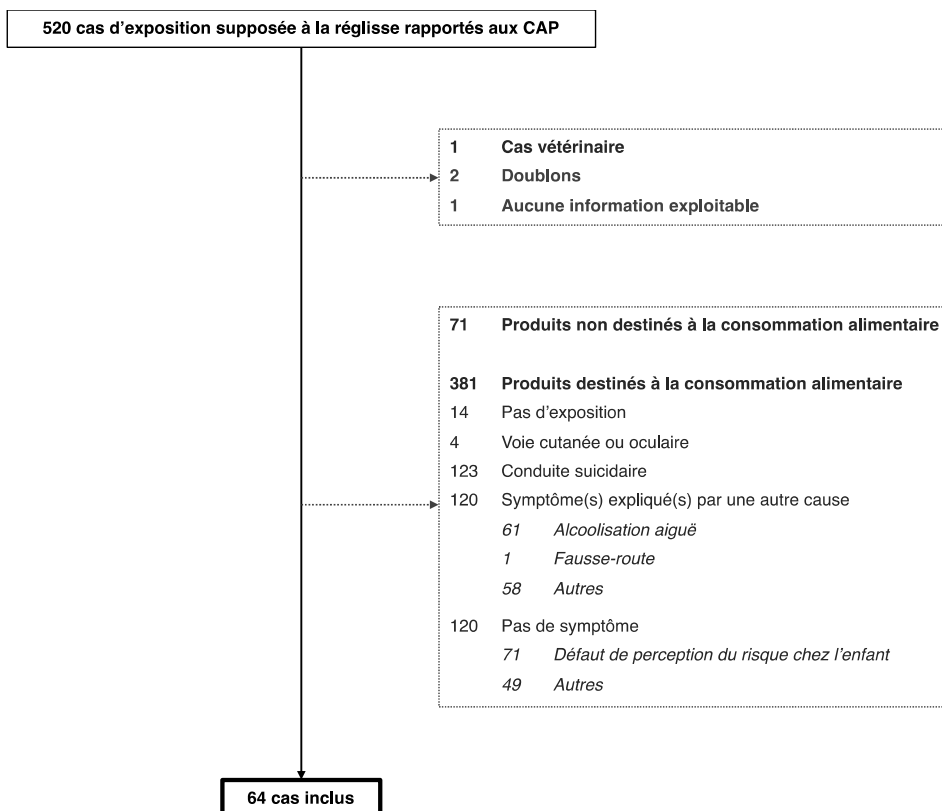


Figure 1 : Diagramme de flux de l'inclusion des cas rapportés aux CAP d'intoxication à la réglisse dans le cadre d'une consommation alimentaire.

Le nombre de cas annuel allait de trois à neuf, sans variation significative au cours de la période d'étude (figure 2). Au cours de la même période, les CAP avaient enregistré 2 066 869 cas d'exposition toutes causes confondues. Parmi eux, 825 569 personnes avaient rapporté des symptômes. Les intoxications après consommation de réglisse représentaient une situation rare (0,008 % des cas symptomatiques).

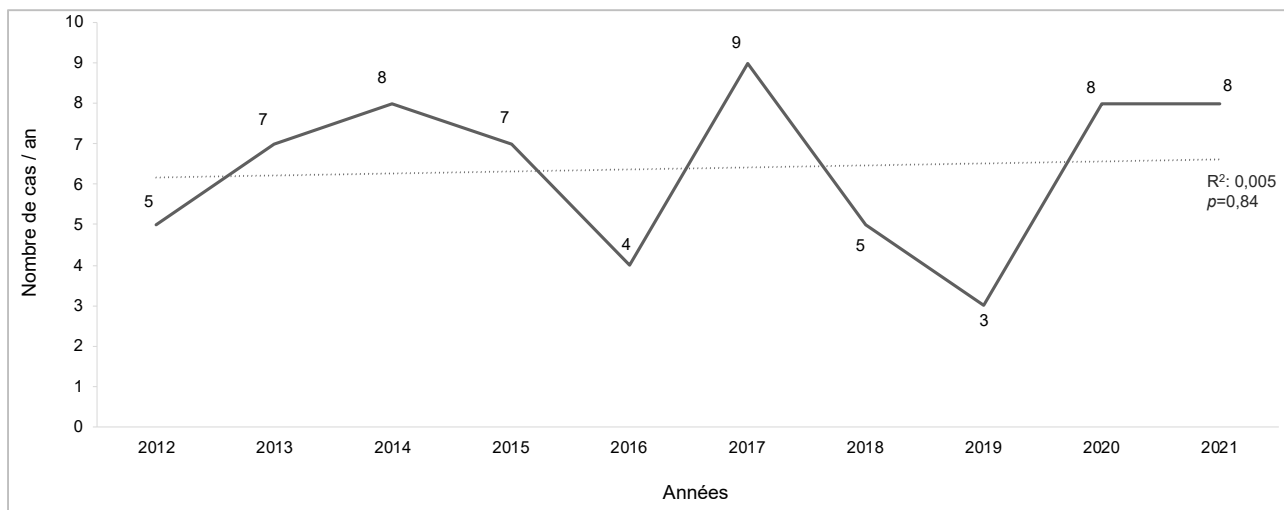


Figure 2 : Fréquence annuelle des cas rapportés aux CAP d'intoxication à la réglisse dans le cadre d'une consommation alimentaire, et régression linéaire au cours de la période d'étude de 10 ans (ligne pointillée).

Il s'agissait de deux enfants (uniquement avec consommation d'Antésite™) et 62 adultes. L'âge médian était de 55 ans (écart interquartile : 40 – 64), allant de 10 à 77 ans (3 données manquantes). Le *sex ratio* H/F était de 1,1 (34/30). Les résultats sont présentés dans le tableau exhaustif des résultats en annexe 1.

Un antécédent d'HTA était précisé dans 20,3 % des cas (N=13/64) sans qu'il ne soit précisé si cette pathologie était préexistante à la consommation de produits à base de réglisse.

Les produits consommés étaient :

- boissons non alcoolisées (N=32) : pastis sans alcool (N=16), Antésite™ avec réglisse (N=15) et sirop de réglisse (N=1) ;
- boissons alcoolisées type pastis (N=7) ;
- confiseries contenant de la réglisse (N=8) ;
- confiseries de réglisse pure (N=6) : bâton de réglisse (N=1), cachou (N=3), type non précisé (N=1) ;
- tisanes (N=8) ;
- compléments alimentaires (N=3).

La consommation était majoritairement chronique (67,2 % des cas ; N=43/64). Elle était considérée comme aiguë dans N=12/64 cas (18,7 %) cas et subaiguë dans N=9/64 cas (14,1 %). Un mésusage était rapporté dans la majorité des cas (70,3 % ; N=45/64). L'usage était rapporté conforme dans seulement 9,4 % des cas (N=6/64). Dans 20,3 % des cas, le type d'usage n'était pas précisé (N=13/64).

Un cas de décès était rapporté chez un patient avec comorbidités et consommant du pastis avec alcool (1,6 % des cas). La gravité était forte (SGT 3) dans 42,2 % des cas (N=27/64), modérée (SGT 2) dans 28,1 % des cas (N=18/64) et faible (SGT 1) dans 28,1 % des cas (N=18/64). En cas de gravité forte (SGT 3), les produits consommés étaient le plus souvent le pastis (avec ou sans alcool), l'Antésite™ et les tisanes. La prise en charge était réalisée en hospitalisation dans 68,8 % des cas (N=44/64). L'évolution n'était précisée que dans 57,8 % des cas (N=37/64). Lorsque l'évolution était précisée, elle était favorable dans 91,9 % des cas (N=34/37).

7.1. Étude des cas par catégories d'agents

Pastis avec alcool

Le pastis avec alcool était impliqué dans 10,9 % des cas (N=7/64) et concernait majoritairement des hommes (57,1 % ; N=4/7) adultes (médiane : 58 ans) avec une consommation toujours chronique. Le mésusage était rapporté dans la quasi-totalité des cas (85,7 % ; N=6/7) : DSI de pastis pur allant de 480 à 750 ml par jour. Les patients présentaient systématiquement une hypokaliémie, signalée comme profonde (< 2,5 mmol/l) dans 57,1 % des cas (N=4/7), allant jusqu'à 1,5 mmol/l. Dans un cas seulement une co-exposition à un traitement hypokaliémiant (diurétique thiazidique) était rapportée, mais un pseudo-hyperaldostéronisme avait été documenté. Une HTA associée était rapportée dans 42,9 % des cas (N=3/7). La gravité était évaluée comme sévère (SGT 3 à 4) dans 85,7 % des cas (N=5/7). La prise en charge était réalisée en réanimation dans 71,4 % des cas (N=5/7) et en hospitalisation conventionnelle dans les autres. Dans un cas seulement l'hypokaliémie était de découverte fortuite, il s'agissait de la seule patiente rapportant une consommation considérée comme conforme (DSI quotidienne de pastis : 20 ml) mais avec une consommation chronique. Le cas de décès concernait un homme présentant un trouble du rythme compliqué d'arrêt cardio-respiratoire en contexte de cirrhose éthylique, avec hypokaliémie à 2,87 mmol/l ayant pu expliquer et/ou favoriser l'arythmie.

Pastis sans alcool

Le pastis sans alcool était impliqué dans 25,0 % des cas (N=16/64) et concernait majoritairement des hommes (81,3 % ; N=13/16) adultes (médiane : 57 ans). Un antécédent d'alcoolisme était rapporté dans 64,7 % des

cas (N=11/17). Il s'agissait d'une consommation toujours chronique, avec usage non conforme dans tous les cas où la DSI était estimée (4 données manquantes) : DSI décrites allant de 400 à 2000 ml par jour. Une HTA était souvent rapportée (75,0 % ; N=12/16). L'hypokaliémie était très fréquemment rapportée (87,5 % ; N=14/16). Elle était profonde (< 2,5 mmol/l) dans 64,3 % des cas (N=9/14), allant jusqu'à 1,2 mmol/l, et accompagnée de signes musculaires (myalgies et/ou perte de la force motrice et/ou rhabdomyolyse) dans 35,7 % des cas (N=5/14). Une co-exposition à un médicament hypokaliémiant était rapportée dans 2 cas seulement ; avec association de diurétiques hypokaliémants (hydrochlorothiazide et furosémide) dans un cas. Seuls les patients présentant une symptomatologie de gravité faible (SGT 1) avaient bénéficié d'une prise en charge ambulatoire (N=2) ; il s'agissait de troubles digestifs bénins (nausée, vomissement, inconfort digestif). Une prise en charge hospitalière avait été nécessaire dans 87,5 % des cas (N=14/16) avec passage en réanimation dans 57,1 % des cas (N=8/14). L'évolution était considérée comme favorable dans tous les cas où l'évolution était renseignée (6 données manquantes).

Antésite™ avec réglisse

L'Antésite™ avec réglisse était impliqué dans 23,4 % des cas (N=15/64) et concernait plus souvent des hommes (53,3 % ; N=8/15) adultes (médiane : 52,5 ans).

Cas adultes (N=13) :

- *Expositions aiguës (N=3) :* un cas de réaction d'allure allergique (urticaire aiguë) dans les 5 heures suivant la consommation et d'évolution favorable après prise en charge au service d'accueil des urgences (SAU) avec traitement antihistaminique et corticothérapie systémique (gravité modérée ; SGT 2), et deux cas de troubles digestifs bénins à type de vomissements suivant l'ingestion de gravité faible (SGT 1) et pour lesquels une consultation était proposée (données de suivi non disponibles).
- *Expositions subaiguës (N=1) et chroniques (N=9) :* il s'agissait d'une consommation quotidienne avec usage non conforme avéré dans 50,0 % des cas (N=5/10) : DSI allant de 6 à 24 doses de 15 gouttes par jour. Dans 2 cas, la consommation était conforme, et dans les 2 cas restants il n'était pas possible d'évaluer la durée d'exposition. La présentation clinique était marquée par une HTA dans 70,0 % des cas (N=7/10), des palpitations dans 20,0 % des cas (N=2/10), une hypokaliémie dans 30,0 % des cas (N=3/10) et décrite sévère (< 2,5 mmol/l) dans 66,7 % de ces cas (N=2/3), et des douleurs musculaires dans 10,0 % des cas (N=1/10). Il s'agissait de cas de gravité sévère (SGT 3) dans 50,0 % des cas (N=5/10), modérée (SGT 2) dans 20,0 % des cas (N=2/10) et faible (SGT 1) dans 20,0 % des cas (N=2/10). Ces cas relevaient d'une prise en charge hospitalière dans 60,0 % des cas (N=6/10), dont 1 cas en réanimation. L'évolution, connue pour tous les cas sévères, était favorable dans tous les cas à l'exception d'une patiente présentant des séquelles à la suite d'un AVC compliquant la crise hypertensive.

Cas pédiatriques (N=2) - Il s'agissait des seuls cas pédiatriques rapportés dans la série : deux enfants, âgés de 10 et 12 ans, sans antécédent médical. On relevait un cas de réaction d'allure allergique (malaise avec éruption cutanée) dans les deux heures ayant suivi la consommation de trois verres fortement dilués (sans précision), de gravité faible (SGT 1), et de résolution rapide après prise en charge au SAU. Dans l'autre cas, il s'agissait de myalgies dans les deux semaines suivant le début de la consommation répétée (fréquence et quantité non précisées), de gravité estimée faible également, avec conseil de consulter un médecin et de réaliser un bilan biologique (données de suivi non disponibles).

Sirop de réglisse

Le sirop de réglisse était rarement impliqué, avec un seul cas rapporté (1,6 % des cas). Il s'agissait d'une consommation aiguë de plusieurs centilitres, avec mésusage (quantité significative et pas de dilution), et

bouffée d'allure vaso-motrice (céphalée et flush) dans les heures suivantes, de gravité faible (SGT 1), et pour laquelle une évaluation médicale avait été conseillée mais non réalisée. Les données de suivi n'étaient pas disponibles.

Confiseries à base d'extrait réglisse pur

La consommation de réglisse pure sous forme de confiseries concernait 9,4 % des cas (N=6/64). Il s'agissait majoritairement de femmes (83,3 % ; N=6/6) adultes (médiane : 56,5 ans). Il s'agissait de cachous dans la moitié des cas (50,0 % ; N=3/6), de bâtons dans N=1/6 cas (16,7 %) et de forme non précisée dans 2 cas (33,3 %). Un usage non conforme était toujours rapporté : pour les cachous la DSI étant toujours d'au moins une boîte par jour et pour les bâtons la DSI de glycyrrhizine avait été calculée comme dépassant 100 mg/j. Les patients présentaient toujours une HTA. L'hypokaliémie n'était rapportée que dans 33,3 % des cas (N=2/6). Cependant, 2 patients présentaient une rhabdomyolyse avec hyperkaliémie ; dans un cas on notait une co-exposition à une statine. La gravité était considérée faible (SGT 1) dans 16,7 % des cas (N=1/6), modérée (SGT 2) dans 50,0 % des cas (N=3/6) et forte (SGT 3) dans 33,3 % des cas (N=2/6). Une prise en charge hospitalière était réalisée dans 66,6 % des cas (N=4/6) ; dans les autres cas, la prise en charge était réalisée en cabinet de ville (33,3 % ; N=2/6). Quand l'évolution était précisée (50,0 % des cas ; N=3/6), elle était toujours favorable.

Confiseries comprenant de l'extrait de réglisse

La consommation de confiseries en partie composées de réglisse représentait 12,5 % des cas (N=8/64). Il s'agissait majoritairement d'hommes (62,5 % ; N=5/8) adultes (médiane : 40,5 ans). Un usage non conforme était toujours constaté.

Concernant les cas d'exposition chronique (75,0 % des cas ; N=6/8) - Il s'agissait de consommation chronique et en grandes quantités de bonbons (jusqu'à 225 g/j). Les symptômes rapportés étaient : HTA (50,0 % ; N=3/6), hypokaliémie (66,7 % ; N=4/6) et symptomatologie musculaire avec déficit et parfois rhabdomyolyse objectivée (50,0 % ; N=3/6). La gravité était le plus souvent faible (33,6 % des cas ; N=2/6) à modérée (50,0 % des cas ; N=3/6), relevant respectivement d'une prise en charge ambulatoire ou d'une l'hospitalisation. Un cas de gravité forte (SGT 3) était rapporté : il s'agissait de la consommation massive (50 dragées MENTOS avec réglisse par jour pendant plus de trois mois) compliquée d'une hypokaliémie sévère (1,8 mmol/l) associée à des myalgies et une HTA.

Exposition aiguë (25,0 % des cas ; N=2/8) - Il s'agissait de la consommation de l'intégralité d'un paquet de bonbons (> 300 g ; extrait de réglisse à 0,9 %) en une fois avec troubles digestifs bénins (gravité faible, SGT 1) dans les heures suivant l'ingestion et ne nécessitant pas de prise en charge médicale. Dans ce cas, si l'imputabilité de la confiserie était forte, l'imputabilité de la réglisse dans la survenue des symptômes était difficile à déterminer.

Tisanes

Concernant les expositions aiguës (N=3) :

- un cas d'arrêt cardio-respiratoire récupéré après prise en charge en réanimation (gravité forte ; SGT 3) chez une patiente ayant consommé de la tisane (DSI et durée de consommation non connues) et présentant une hypokaliémie (taux non précisé), l'hypothèse étant une fibrillation ventriculaire favorisée par l'hypokaliémie chez une patiente présentant une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire et dont le traitement habituel comportait un diurétique (furosémide) ;
- un cas de troubles digestifs (nausée) de gravité faible (SGT 1) après ingestion de plusieurs tasses ;

- un épisode de palpations révélant des extrasystoles ventriculaires (gravité forte, SGT 3) en contexte d'hypokaliémie modérée (3,4 mmol/l) après consommation *a priori* conforme mais en quantité significative (1,5 litre) d'une tisane pendant deux jours.

Pour ces trois patientes adultes, il n'est pas exclu que la consommation récente ait été prise en compte dans le codage (« consommation aiguë ») sans prise en compte d'une éventuelle consommation chronique sous-jacente.

Concernant les expositions subaiguës (N=2) et chroniques (N=3) :

- deux cas d'hypokaliémie, dont une profonde (2,2 mmol/l), après mésusage chronique sans co-exposition à un médicament hypokaliémiant, et d'évolution favorable ;
- trois cas où l'imputabilité de la tisane était forte mais où l'imputabilité de la réglisse était moins probable : un cas de cholestase, un cas de pancréatite aiguë et un cas d'insuffisance rénale aiguë modérée.

Compléments alimentaires

- Un cas de céphalées avec sécheresse buccale dans les deux heures suivant l'ingestion unique et massive (intégralité de la boîte en une fois, soit 46 comprimés au lieu d'un, par défaut de compréhension) ayant nécessité une prise en charge au SAU, évolution non précisée ;
- Un cas de poussée hypertensive après consommation subaiguë et quotidienne conforme aux recommandations, sans hypokaliémie associée ;
- Un cas de tremblements après consommation chronique et sans mésusage rapporté d'un complément alimentaire contenant également de la caféine.

8. Discussion

Les intoxications par consommation de réglisse ou ses dérivés étaient rarement rapportées aux CAP, sans variation annuelle significative au cours de la période d'étude, et concernaient quasi-exclusivement des adultes, et majoritairement en contexte d'usage non conforme et chronique. Il s'agissait d'un tableau de pseudo-hyperaldostéronisme dont les complications, parfois graves, étaient liées à l'hypokaliémie et/ou l'HTA. On ne relevait qu'un seul cas de décès mais la gravité était forte dans presque la moitié des cas. L'évolution, quand elle était rapportée, était presque toujours favorable. Toutefois, étant donnée la gravité, il s'agissait souvent de l'évolution après prise en charge médicale, le plus souvent en hospitalisation et souvent en réanimation. D'autre part, on ne relevait qu'un cas avec séquelles, mais il s'agissait de séquelles graves (AVC compliquant une crise hypertensive).

Ces résultats étaient concordants avec les données de la littérature. En effet, l'activité de la 11 β -HSD2 diminue avec l'âge et le risque de pseudo-hyperaldostéronisme augmente avec l'âge, sans différence de profil de toxicité entre les hommes et les femmes. Par ailleurs, les cas de pseudo-hyperaldostéronisme rapportés surviennent volontiers en cas d'exposition chronique à doses importantes (Yoshino 2021). En raison de l'imprécision des données concernant la DSI dans cette étude, il n'était pas possible de corrélérer les effets observés à la dose ingérée. En outre, il n'est actuellement pas possible d'évaluer la DSI aux moyens de dosage toxico-pharmacologiques. Certains biomarqueurs sont à l'étude et la mesure du taux plasmatique d'AG semble prometteuse (Michielsen, 2018).

Les produits consommés étaient majoritairement des boissons, et notamment les boissons non alcoolisées (pastis sans alcool et AntésiteTM), de façon majoritairement chronique et avec un usage non conforme. La présentation clinique semblait stéréotypée avec tableau de pseudo-hyperaldostéronisme pour les consommations chroniques. Des réactions d'allure allergique en cas d'exposition aiguë étaient rarement

rapportées. La surreprésentation de ces agents n'était pas surprenante, s'agissant de ceux pour lesquels la concentration en glycyrrhizine est la plus importante. Concernant le pastis (avec ou sans alcool), il s'agissait souvent de cas graves nécessitant une prise en charge en hospitalisation et notamment en réanimation. Le tableau clinique semblait plus grave avec le pastis sans alcool, notamment pour l'HTA et la profondeur de l'hypokaliémie, qui était souvent compliquée d'une myopathie. Le pastis sans alcool est souvent consommé en contexte de sevrage alcoolique, comme observé dans cette étude. La dose journalière est donc probablement plus importante qu'avec le pastis avec alcool, l'intoxication éthylique associée pouvant limiter la dose ingérée de pastis avec alcool. D'autre part, le seul cas de décès rapporté était en lien avec la consommation de pastis avec alcool chez un homme présentant une cirrhose alcoolique. L'insuffisance hépatique est un facteur de risque connu de majoration de la toxicité de la glycyrrhizine en raison d'une diminution significative de la clairance plasmatique de l'AG par défaut de métabolisation et/ou d'excrétion biliaire (Sharifi, 2021). Il est intéressant de noter qu'en cas de consommation d'Antésite™, produit possédant la concentration en glycyrrhizine la plus élevée, la présentation clinique semblait aussi sévère qu'avec les autres boissons de type pastis, mais la prise en charge en réanimation était moins souvent rapportée. Pour ces deux types de produits (Antésite™ et boissons de type pastis), les personnes intoxiquées avaient le même profil (âge, sexe, comorbidités...). Il est possible que la présentation de l'Antésite™ avec présence d'un compte-gouttes limite le volume consommé.

Pour les confiseries, la présentation clinico-biologique était semblable à celle observée lors de la consommation de boissons, sachant qu'un usage non conforme était systématiquement rapporté. La gravité semblait corrélée à la dose de glycyrrhizine ingérée puisque le tableau était plus sévère en cas de consommation de confiseries à base d'extrait de réglisse pur comparativement aux confiseries contenant de la réglisse. Toutefois, dans cette seconde catégorie, un cas sévère a été observé en contexte de consommation massive.

Certains patients de cette étude présentaient un pseudo-hyperaldostérionisme lors d'une consommation considérée comme conforme. Ce type de situation est bien documenté dans la littérature et s'explique par la grande variabilité interindividuelle de réponse à la glycyrrhizine : variabilité de l'absorption digestive (par différence de capacité d'hydrolyse de la glycyrrhizine selon le type de microbiote intestinal), variabilité de la fraction libre de la glycyrrhizine et ses métabolites (selon le taux d'albumine sérique), variabilité de l'activité de la 11 β -HSD2 (polymorphisme génétique et baisse d'activité avec l'âge) (Sharifi, 2021 ; Yoshino, 2021). Par ailleurs, la toxicité de la glycyrrhizine varie selon le type de réglisse consommée (certains composés phytochimiques de l'extrait de réglisse interagissent avec la glycyrrhizine au cours de la phase d'absorption intestinale en réduisant sa biodisponibilité) et de nombreux facteurs jouent un rôle important (co-expositions médicamenteuses et alimentaires, en particulier l'apport journalier en chlorure de sodium pouvant majorer la rétention hydrosodée) (Yoshino, 2021 ; Frey, 2000 ; Deutch 2019).

Dans cette étude, seules deux intoxications pédiatriques avaient été rapportées, uniquement après exposition à l'Antésite™, avec un cas de réaction d'allure allergique (exposition aiguë) et un cas de myalgies (exposition subaiguë) pouvant traduire une hypokaliémie mais aucun élément de suivi n'a permis de documenter son évolution. Il s'agit pourtant d'un cas inhabituel car aucun cas de pseudo-hyperaldostérionisme après exposition à la réglisse n'a été rapporté chez l'enfant dans la littérature. Il n'est pas exclu que cet enfant présentait une prédisposition, tels qu'un défaut d'activité de la 11 β -HSD2 ou une hypokaliémie préexistante, aggravée par l'exposition à la glycyrrhizine.

Dans certains cas et notamment ceux impliquant les tisanes et les compléments alimentaires, cas peu nombreux, il était difficile de déterminer l'imputabilité de la réglisse. Toutefois, une hypokaliémie était observée dont un cas de gravité forte en raison d'une hypokaliémie profonde aggravée par traitement diurétique et compliquée d'un arrêt cardio-respiratoire. Comme présenté plus haut, les tisanes sont les produits pour lesquels la variation de concentration en glycyrrhizine est la plus importante car elle dépend en grande partie des conditions d'infusion (température de l'eau et durée) qui sont très difficiles à apprécier *a posteriori*. Par ailleurs, l'exposition était parfois codée comme aiguë mais on ne pouvait exclure qu'il s'agissait de

consommation chronique de tisanes comprenant de la réglisse avec une exposition aiguë spécifiquement au produit codé. Enfin, pour les compléments alimentaires, l'imputabilité de la glycyrrhizine était moins certaine en raison des présentations cliniques inhabituelles et de la présence d'autres composés. La détermination de l'imputabilité de ces cas a été confiée à la mission Nutrivigilance de l'Anses.

Les limites de cette étude étaient inhérentes à sa conception, s'agissant d'une étude rétrospective portant sur des données issues des centres antipoison. Comme la plupart de celles portant sur des données issues des vigilances, cette étude souffrait très probablement d'une sous-déclaration des cas. Les complications de l'exposition chronique à la réglisse sont largement documentées dans la littérature scientifique et *a priori* connues des praticiens et notamment de ceux spécialisés dans la prise en charge de l'HTA. En cas d'HTA, et d'autant plus quand elle est associée à une hypokaliémie, la recherche de consommation de réglisse fait partie des check-lists usuelles. L'HTA étant fréquente et cette cause étant considérée comme « classique », il est très probable que les praticiens ne rapportent aux CAP que les cas qu'ils considèrent inhabituels. D'ailleurs, la gravité des cas rapportés dans notre étude était souvent forte. D'autre part, les données étaient parfois incomplètes et les éléments de suivi souvent absents. La DSI était déclarative, souvent non déterminable avec précision en raison de l'absence de données fiables concernant le produit consommé, et il n'y avait pas de possibilité de la mesurer. Enfin, la glycyrrhizine étant présente dans de très nombreux produits de consommation courante (produits alimentaires, mais aussi cosmétiques dont le dentifrice, le tabac et aussi certains médicaments), il est probable que certaines co-expositions n'aient pas été spécifiées.

9. Conclusions du groupe de travail et de l'Anses

Les cas d'intoxication après consommation de réglisse ou ses dérivés étaient peu nombreux dans la base de données des Centres antipoison, sans variation significative au cours de la période d'étude, et intéressaient quasi-exclusivement des adultes d'âge mûr, majoritairement en contexte d'usage non conforme et chronique. Les produits consommés étaient majoritairement des boissons, et notamment les boissons non alcoolisées. Le tableau clinique était celui d'un pseudo-hyperaldostéronisme, de gravité souvent forte, dont les complications, parfois graves, étaient liées à l'hypokaliémie et/ou l'HTA. On ne relevait qu'un seul décès mais la gravité était forte dans presque la moitié des cas. L'évolution, quand elle était connue, était presque toujours favorable, souvent après une prise en charge hospitalière, voire en réanimation. On ne relevait qu'un cas avec séquelles, mais il s'agissait de séquelles graves (AVC compliquant une crise hypertensive). En cas d'exposition aiguë, de rares cas de réactions d'allure allergique étaient rapportées.

La rareté des cas rapportés aux CAP ne devrait pas induire une sous-estimation du risque de pseudo-hyperaldostéronisme et de ses complications graves, parfois mortelles, bien décrites dans la littérature.

Étant donné la présence de réglisse ou de ses dérivés dans de très nombreux produits de la consommation courante (alimentaires, cosmétiques, médicamenteux, issus du tabac), l'Anses s'est autosaisie afin d'établir une valeur toxique de référence (VTR) de la glycyrrhizine et d'évaluer les risques liés à la consommation alimentaire de réglisse. Ce processus s'annonce complexe en raison des différentes formes commercialisées (plante, extrait de réglisse, glycyrrhizine purifiée, formes solides ou liquides), de la variabilité de concentration en glycyrrhizine et de la variabilité interindividuelle de réponse à la glycyrrhizine. A l'issue de cette évaluation et en vue d'une amélioration de l'information des consommateurs, l'étiquetage des produits contenant de la réglisse ou ses dérivés pourrait être modifié comme suit :

- en ajoutant la mention « contient de la réglisse » sur tous les produits, quelle que soit la concentration ;
- en supprimant la mention « les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive », car il existe un risque d'hypertension artérielle en cas de consommation excessive y compris chez les personnes en bonne santé ;
- pour la remplacer par la mention « une consommation excessive et/ou régulière expose à un risque d'hypertension artérielle et d'autres effets indésirables pouvant être graves, à consommer avec modération ».

10. Bibliographie

- Deutch MR, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System. *Foods* 2019;8:495.
- Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, De Souza Nascimento E, Dos Santos A, Colombo F, Frigerio G, Nørby K, Plumb J, Finglas P, Restani P. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Apr;79(4):578-92.
- Frey FJ, Ferrari P. Pastis and hypertension—what is the molecular basis? *Nephrol Dial Transpl* 2000;15:1512–4.
- Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharm* 2006;46:167–92.
- Lüde S, Vecchio S, Sinno-Tellier S, Dopter A, Mustonen H, Vucinic S, Jonsson B, Müller D, Veras Gimenez Fruchtengarten L, Hruby K, De Souza Nascimento E, Di Lorenzo C, Restani P, Kupferschmidt H, Ceschi A. Adverse Effects of Plant Food Supplements and Plants Consumed as Food: Results from the Poisons Centres-Based PlantLIBRA Study. *Phytother Res*. 2016 Jun;30(6):988-96.
- Michielsen CCJR, Almanza-Aguilera E, Brouwer-Brolsma EM, Urpi-Sarda M, Afman LA. Biomarkers of food intake for cocoa and liquorice (products): a systematic review. *Genes Nutrition* 2018;13:22
- Payen C. Intoxication par la glycyrrhizine. *VIGItox* 2009;39:1–2.
- Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017;31:699–707.
- Persson, H. E., G. K. Sjöberg, J. A. Haines, et J. Pronczuk de Garbino. 1998. « Poisoning severity score. Grading of acute poisoning ». *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 36 (3) : 205-13.
- Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on Glycyrrhizinic acid and its Ammonium Salt, SCF/CS/ADD/EDUL/225 Final. Bruxelles: European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General; 2003.
- Sharifi-Rad J, Quispe C, Herrera-Bravo J, Belén LH, Kaur R, Kregiel D, et al. Glycyrrhiza Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological and Health-Promoting Abilities. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:7571132
- Størmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice—Evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol* 1993;31:303–12.
- World Health Organization. Evaluation of certain food additives. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2004.
- Yoshino T, Shimada S, Homma M, Makino T, Mimura M, Watanabe K. Clinical Risk Factors of Licorice-Induced Pseudoaldosteronism Based on Glycyrrhizin-Metabolite Concentrations: A Narrative Review. *Frontiers Nutrition* 2021;8:719197.

Annexe 1 : Tableau des résultats (partie 1/3)

	Age	Sexe		Consommation		
		H	F	Aiguë	Subaiguë	Chronique
	Médiane (EI)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Pastis avec alcool (N=7)	58 (42,0 – 67,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
Usage non conforme (n=6 ; 85,7 %)	58 (41,5 - 64,8)	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100)
Usage conforme (n=1 ; 14,3 %)	58 (s/o)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
Pastis sans alcool (N=16)	57 (54,0 – 64,0)	13 (81,3)	3 (18,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (100)
Usage non conforme (n=12 ; 75,0 %)	57 (54,0 – 64,0)	10 (83,3)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (100)
Usage non précisé (n=4 ; 25,0 %)	57 (51,0 - 64,8)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100)
Antésite™ (N=15)	52,5 (39 – 63,5)	8 (53,3)	7 (46,7)	4 (26,7)	2 (13,3)	9 (86,7)
Usage non conforme (n=7 ; 46,7 %)	50,0 (40,0 – 63,0)	3 (42,9)	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	4 (57,1)
Usage conforme (n=2 ; 13,3 %)	64,5 (58 - 71)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)
Usage non précisé (n=6 ; 40,0 %)	45,0 (11,5 – 58,5)	4 (66,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
Sirop de réglisse (N=1)	23	0 (0,0)	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non conforme (n=1 ; 100 %)	23 (s/o)	0 (0,0)	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	s/o	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confiserie réglisse pure (N=6)	56,5 (45,8 – 65,0)	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)	5 (83,7)	1 (16,7)
Usage non conforme (n=6 ; 100 %)	56,5 (45,8 – 65,0)	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)	5 (83,7)	1 (16,7)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	s/o	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confiserie avec réglisse (N=8)	40,5 (36,3 – 67,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	0 (0,0)	6 (0,75)
Usage non conforme (n=8 ; 100 %)	40,5 (36,3 – 67,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	0 (0,0)	6 (0,75)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	s/o	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tisanes (N=8)	39,0 (31,0 – 51,0)	2 (25,0)	6 (75,0)	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)
Usage non conforme (n=4 ; 50,0 %)	32,0 (31,0 – 39,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Usage conforme (n=2 ; 25,0 %)	59,5 (45,0 – 74,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Usage non précisé (n=2 ; 25,0 %)	35,0 (19,0 – 51,0)	0 (0,0)	2 (100)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Compléments alimentaires (N=3)	58 (37,0 – 75,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Usage non conforme (n=1 ; 33,3 %)	37 (s/o)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage conforme (n=1 ; 33,3 %)	75 (s/o)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)
Usage non précisé (n=1 ; 33,3 %)	58 (s/o)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)

EI : écart interquartile ; H : homme ; F : femme ; HTA : hypertension artérielle ; N : nombre ; SGT : score de gravité en toxicovigilance ; s/o : sans objet ; * : données manquantes

Annexe 1 : Tableau des résultats (partie 2/3)

	Symptômes						
	HTA	Palpitations	Hypokaliémie	Faiblesse musculaire Myalgie Rhabdomyolyse	Troubles digestifs	Réaction allergique	Autres
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Pastis avec alcool (N=7)	3 (42,9)	0 (0,0)	7 (100,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non conforme (n=6 ; 85,7 %)	2 (33,3)	0 (0,0)	6 (100)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage conforme (n=1 ; 14,3 %)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pastis sans alcool (N=16)	12 (75,0)	0 (0,0)	14 (87,5)	5 (31,3)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non conforme (n=12 ; 75,0 %)	10 (83,3)	0 (0,0)	11 (91,7)	3 (25,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non précisé (n=4 ; 25,0 %)	2 (50,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Antésite™ (N=15)	7 (46,7)	2 (13,3)	3 (20,0)	2 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	0 (0,0)
Usage non conforme (n=7 ; 46,7 %)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
Usage conforme (n=2 ; 13,3 %)	2 (100)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non précisé (n=6 ; 40,0 %)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)
Sirop de réglisse (N=1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
Usage non conforme (n=1 ; 100 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confiserie réglisse pure (N=6)	6 (100,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non conforme (n=6 ; 100 %)	6 (100,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confiserie avec réglisse (N=8)	3 (37,5)	0 (0,0)	4 (50,0)	3 (37,5)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Usage non conforme (n=8 ; 100 %)	3 (37,5)	0 (0,0)	4 (50,0)	3 (37,5)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tisanes (N=8)	0 (0,0)	1 (12,5)	4 (50,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
Usage non conforme (n=4 ; 50,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
Usage conforme (n=2 ; 25,0 %)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Usage non précisé (n=2 ; 25,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Compléments alimentaires (N=3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)
Usage non conforme (n=1 ; 33,3 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Usage conforme (n=1 ; 33,3 %)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Usage non précisé (n=1 ; 33,3 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)

EI : écart interquartile ; H : homme ; F : femme ; HTA : hypertension artérielle ; N : nombre ; SGT : score de gravité en toxicovigilance ; s/o : sans objet ; * : données manquantes

Annexe 1 : Tableau des résultats (partie 3/3)

	Gravité				Prise en charge		Évolution	
	SGT 1	SGT 2	SGT 3	SGT 4	Ambulatoire	Hospitalisation	Favorable	Décès
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Pastis avec alcool (N=7)	0 (0,0)	2 (28,6)	4 (51,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	7 (100,0)	6/7 *	1 (14,3)
Usage non conforme (n=6 ; 85,7 %)	0 (0,0)	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	6 (100)	5/6 *	0
Usage conforme (n=1 ; 14,3 %)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (100)	0
Pastis sans alcool (N=16)	2 (12,5)	3 (18,8)	11 (68,8)	0 (0,0)	2 (12,5)	14 (87,5)	10/10 *	0 (0,0)
Usage non conforme (n=12 ; 75,0 %)	1 (8,3)	3 (0,25)	8 (66,7)	0 (0,0)	1 (8,3)	11 (91,7)	8/12 *	0 (0,0)
Usage non précisé (n=4 ; 25,0 %)	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	2/4 *	0 (0,0)
Antésite™ (N=15)	6 (40,0)	4 (26,7)	5 (33,3)	0 (0,0)	7 (46,7)	8 (53,3)	7/8	0 (0,0)
Usage non conforme (n=7 ; 46,7 %)	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (28,6)	5 (71,4)	3/6 *	0 (0,0)
Usage conforme (n=2 ; 13,3 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1/2 *	0 (0,0)
Usage non précisé (n=6 ; 40,0 %)	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	3/6 *	0 (0,0)
Sirop de réglisse (N=1)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	*	0 (0,0)
Usage non conforme (n=1 ; 100 %)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	*	0 (0,0)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confiserie réglisse pure (N=6)	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,6)	3/3 *	0 (0,0)
Usage non conforme (n=6 ; 100 %)	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,6)	3/3 *	0 (0,0)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Confiserie avec réglisse (N=8)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (15,5)	0 (0,0)	4 (50,0)	4 (50,0)	3/3 *	0 (0,0)
Usage non conforme (n=8 ; 100 %)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (15,5)	0 (0,0)	4 (50,0)	4 (50,0)	3/3 *	0 (0,0)
Usage conforme (n=0 ; 0,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tisanes (N=8)	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)	4/4 *	0 (0,0)
Usage non conforme (n=4 ; 50,0 %)	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)	2/4 *	0 (0,0)
Usage conforme (n=2 ; 25,0 %)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	*	0 (0,0)
Usage non précisé (n=2 ; 25,0 %)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100)	2 (100)	0 (0,0)
Compléments alimentaires (N=3)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	1/1 *	0 (0,0)
Usage non conforme (n=1 ; 33,3 %)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	*	0 (0,0)
Usage conforme (n=1 ; 33,3 %)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (100)	0 (0,0)
Usage non précisé (n=1 ; 33,3 %)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	*	0 (0,0)

El : écart interquartile ; H : homme ; F : femme ; HTA : hypertension artérielle ; N : nombre ; SGT : score de gravité en toxicovigilance ; s/o : sans objet ; * : données manquantes

Notes



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr