



anses

Évaluation des risques relatifs à la consommation alimentaire de réglisse

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mai 2025

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 09 mai 2025

AVIS

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

relatif à l'évaluation des risques relatifs à la consommation alimentaire de régλισse

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 7 septembre 2022 pour évaluer les risques relatifs à la consommation alimentaire de régლისse.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La régლისse est une plante régulièrement retrouvée dans les compléments alimentaires, notamment pour les propriétés digestives attribuées à sa racine. En outre, l'un de ses constituants, l'acide glycyrrhizique (appelé également glycyrrhizine ou acide glycyrrhizinique), ainsi que son sel d'ammonium (l'acide glycyrrhizique ammoniacé) sont autorisés au niveau européen comme arômes alimentaires (E958). Ils sont enregistrés respectivement sous les numéros FL 16.012 et FL 16.060 dans le cadre du règlement (CE) n°1334/2008¹ relatif aux arômes et aux ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes. Des teneurs maximales sont fixées pour certaines catégories d'aliments par le règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission européenne².

¹ Règlement d'exécution (UE) N° 872/2012 de la Commission du 1^{er} Octobre 2021

² Règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission du 1^{er} octobre 2012 portant adoption de la liste de substances aromatisantes prévue par le règlement (CE) N°2232/96 du Parlement européen et

En 2003, le *Scientific Committee on Food* (SCF) de la Commission européenne a estimé qu'une limite d'ingestion journalière d'acide glycyrrhizique et de son sel d'ammonium de 100 mg représentait une protection suffisante pour la majorité de la population (SCF 2003). Le SCF note cependant que pour certains sous-groupes de la population, plus sensibles à l'acide glycyrrhizique, cette limite pourrait être insuffisante.

La directive 2004/77/CE du 29 avril 2004³ a mis en place des mesures d'étiquetage des confiseries et boissons contenant de l'acide glycyrrhizique ou son sel d'ammonium. Ainsi, lorsque leur concentration dépasse 100 mg/kg ou 10 mg/L, l'étiquetage doit faire mention de la présence de réglisse, sauf si le terme « réglisse » figure déjà dans la liste des ingrédients. Dans le cas où leur concentration dépasserait 4 g/kg ou 50 mg/L (300 mg/L pour les boissons contenant plus de 1,2 % d'alcool), l'étiquetage doit alors faire apparaître la mention « contient de la réglisse / les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive ».

L'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium ont fait l'objet d'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) en 2008 et en 2015, dans le cadre de la réglementation des arômes sans définir de dose journalière admissible (DJA) (Efsa 2008, 2015).

L'utilisation de plantes dans les compléments alimentaires est encadrée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006⁴ et par l'arrêté du 24 juin 2014⁵ ci-après dénommé « Arrêté plantes ».

L'arrêté du 24 juin 2014, établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires, encadre notamment l'utilisation de la réglisse et les conditions de son emploi. Il autorise la consommation des racines, rhizomes et stolons des espèces *Glycyrrhiza glabra* L. et *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, fixe une limite maximale de consommation journalière à 100 mg d'acide glycyrrhizique et impose que l'étiquetage indique au consommateur de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de la réglisse pendant plus de 6 semaines sans avis médical. L'étiquetage doit également déconseiller l'emploi de ces compléments alimentaires chez les enfants. Cette liste de plantes a été consolidée et publiée par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en janvier 2019⁶. La Direction générale de l'alimentation (DGAL), qui a la compétence sur les compléments alimentaires depuis 2023, reprend sur son site Compl'Alim⁷ les recommandations relatives à la réglisse émises par l'Anses pour les compléments alimentaires (Anses 2019a). Ces recommandations ont été extrapolées des recommandations émises dans les monographies de plantes médicinales de l'Agence européenne du médicament (EMA). Elle dispose ainsi que l'étiquetage doit également comporter les avertissements suivants :

du Conseil, introduction de ladite liste dans l'annexe I du règlement (CE) N°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil et abrogation du règlement (CE) N°1565/2000 de la Commission et de la décision 1999/217/CE de la Commission

³ Directive Européenne n°2004-77 du 29 avril 2004 modifiant la directive 94/54/CE en ce qui concerne l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de l'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium

⁴ Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

⁵ Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées en France dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

⁶ Liste de la DGCCRF des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf.

⁷ [Glycyrrhiza glabra L. - Compl'Alim](#)

- 1) « déconseillé en cas d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique, et de tout trouble de l'équilibre hydroélectrolytique ;
- 2) en cas de traitements médicamenteux, demander conseil à un professionnel de santé ;
- 3) déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes ;
- 4) réservé aux adultes. »

L'acide glycyrrhizique ne figure pas dans la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 du décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires publiée par la DGCCRF⁸ et ne figure pas non plus dans la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires en Annexe I de l'arrêté du 26 septembre 2016⁹.

Depuis une dizaine d'années, 107 cas d'effets indésirables liés à une surconsommation ou un mésusage de produits alimentaires (boissons, compléments alimentaires) contenant de l'acide glycyrrhizique ou son sel d'ammonium ont été reçus par le dispositif de Nutrivigilance. La récurrence des signalements et la sévérité de certains d'entre eux a conduit l'Anses à lancer une étude observationnelle rétrospective des cas d'intoxication à l'acide glycyrrhizique présent dans les denrées alimentaires recensés par les centres antipoison (CAP) français (Anses 2022).

L'Anses s'est ensuite autosaisie pour mener une évaluation des risques sanitaires liés à la consommation de réglisse, qui est une source majeure d'acide glycyrrhizique. Ainsi, le présent avis vise à réévaluer la dose maximale journalière d'acide glycyrrhizique dans les compléments alimentaires, au regard de l'exposition de la population française aux autres denrées alimentaires en contenant et de préciser les recommandations et les restrictions d'utilisation permettant de garantir la sécurité d'emploi des préparations à base de réglisse.

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 (janvier 2024) ».

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) Plantes. Ce GT s'inscrit dans le cadre des missions du CES Nutrition humaine auquel il est rattaché, en lui fournissant un appui scientifique spécifique dans le domaine de la pharmacognosie.

L'évaluation toxicologique a été confiée au GT Matériaux auxiliaires et technologiques dans le domaine de l'alimentation et de l'eau (Matae). Sur la base de ces travaux, la construction d'une Valeur toxicologique indicative (VTi) a été réalisée et validée par le CES Valeurs sanitaires de référence (VSR) lors de la séance des 14 et 15 mars 2024.

L'unité observatoire des aliments (UOA) de la Direction de l'évaluation des risques (DER) de l'Anses a été sollicitée (2022-ASTDER-16) afin de fournir des données concernant la présence de réglisse au sein des produits transformés disponibles sur le marché français.

L'unité méthodologie et études (UME) de la DER de l'Anses a été sollicitée afin d'évaluer l'exposition à la réglisse de la population française¹⁰, à partir des données issues de la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3).

⁸ [Table-SBNP.pdf](#)

⁹ Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033197580>

¹⁰ La population étudiée est celle résidant en métropole (hors Corse)

Le dispositif de Nutrivigilance de l'Anses a été sollicité afin d'analyser les signalements d'effets indésirables suspectés d'être provoqués par la consommation de compléments alimentaires contenant de la réglisse. Les signalements transmis par l'ANSM dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance, les signalements transmis par la Direction alerte et veille sanitaires de l'Anses (DAVS), ainsi que les informations des agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis ont également été analysés.

Le rapport du GT Plantes s'est appuyé sur les rapports d'un expert de ce GT pour les données sur la plante, sa composition, les risques d'interactions médicamenteuses et de deux experts du GT Matae pour les aspects toxicologiques, ainsi que sur le travail du CES VSR. Le rapport a été validé par le GT Plantes lors de sa réunion du 10 décembre 2024.

Le rapport du GT Plantes a été présenté au CES Nutrition humaine réuni le 10 octobre 2024. Sur la base de ce rapport, le CES a produit un avis qu'il a adopté le 6 février 2025.

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 publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Description de la réglisse

La réglisse est une plante appartenant au genre *Glycyrrhiza* Tourn. ex L. et à la famille des Fabaceae. Les plantes du genre *Glycyrrhiza* sont des plantes herbacées ou des sous-arbrisseaux aux racines et rhizomes très développés. Le nom du genre *Glycyrrhiza* est dérivé des mots grecs *glykys* signifiant sucré et *rhiza* signifiant racines. Ce genre compte de nombreuses espèces mais seules trois sont utilisées, souvent indistinctement, dans les produits commerciaux d'usage alimentaire ou médicinal :

- *Glycyrrhiza glabra* L., typiquement cultivée en Europe, appelée réglisse européenne ;
- *Glycyrrhiza uralensis* Fisch ;
- *Glycyrrhiza inflata* Batalin.

Ces deux dernières espèces sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise et connues sous le nom de réglisse chinoise (Rizzato *et al.* 2017).

Seules les deux espèces *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis* figurent sur les listes de l'arrêté « plantes » (2014), de la DGCCRF (2019) établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et sur le site Compl'Alim de la DGAL (voir la partie 1-contexte du rapport).

3.2 Composition chimique de la racine de réglisse

Le genre *Glycyrrhiza* est principalement caractérisé par la présence dans ses racines¹¹ de saponosides triterpéniques et de flavonoïdes, pour lesquels une activité pharmacologique est

¹¹ On entend par racines : racines proprement dites et rhizome

rapportée (Cheng *et al.* 2021; Jiang *et al.* 2020; Q. Zhang et Ye 2009; Bruneton 2016). Sont également présents dans les racines des plantes du genre *Glycyrrhiza* :

- d'autres composés phénoliques: coumarines, benzofuranes, stilbénoides ;
- des stérols ;
- des polysaccharides (environ 10 %), dont le glycyrrhizane, et de l'amidon en quantité abondante (de 25 à 30 %) ;
- des sucres, dont du glucose (jusqu'à 4 %), du fructose, du maltose et du saccharose (de 2,4 à 6,5 %) (Bruneton 2016; Jiang *et al.* 2020) ;
- divers composés volatils (Farag et Wessjohann 2012; Tang et Eisenbrand 1992).

Parmi les nombreux saponosides triterpéniques identifiés dans le genre *Glycyrrhiza*, l'acide glycyrrhizique également appelé acide glycyrrhizinique ou glycyrrhizine, est le constituant actif majoritaire des racines de *Glycyrrhiza uralensis* et *Glycyrrhiza glabra*, présent sous forme de sels de potassium et de calcium (Rizzato *et al.* 2017; Zheng *et al.* 2010). Sa structure chimique est présentée dans la Figure 1. Ce composé est reconnu comme un édulcorant efficace, 50 à 100 fois plus sucré que le sucre raffiné (Isbrucker et Burdock 2006, Anses 2022). Il est également en grande majorité responsable des effets indésirables associés à la consommation de réglisse par son métabolite, l'acide glycyrrhétique, également appelé acide glycyrrhétinique ou énoxolone, dont la structure chimique est également présentée dans la Figure 1.

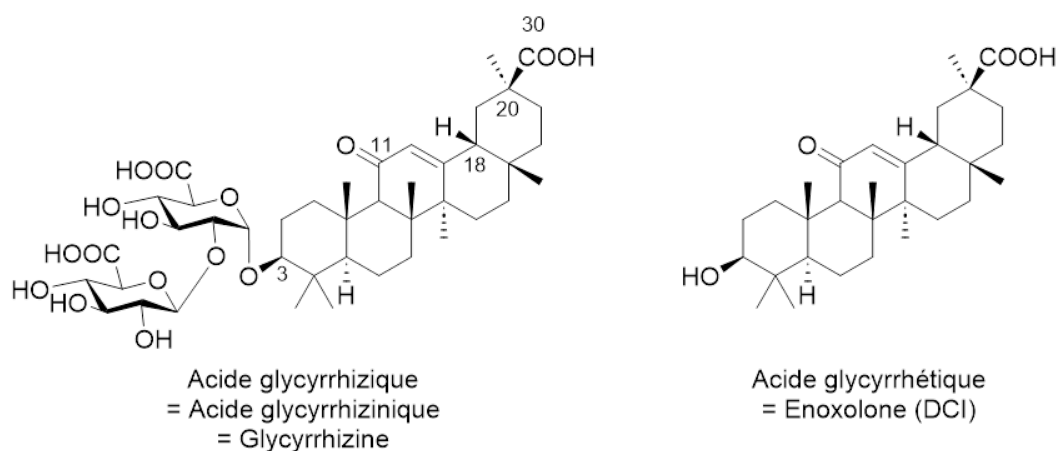


Figure 1. Structure chimique de l'acide glycyrrhizique et de l'acide glycyrrhétique

La concentration d'acide glycyrrhizique dans la racine des trois espèces considérées varie de 2 à 15 % (pourcentage massique du poids sec) et peut atteindre un maximum de 20 % dans certains échantillons selon l'espèce végétale, les conditions de culture, le climat, la saison ou l'origine géographique (voir la partie 3.5 du rapport).

L'acide glycyrrhétique est présent à des concentrations beaucoup plus faibles que l'acide glycyrrhizique, de l'ordre de 0,1 à 1,6 % (Sabbioni *et al.* 2005).

Hormis l'acide glycyrrhizique, les autres constituants de la réglisse n'ont pas été identifiés comme étant des composés à risque aux doses présentes dans les racines de réglisse.

3.3 Construction d'une valeur toxicologique de référence

Le CES VSR a analysé l'ensemble des données toxicologiques concernant l'acide glycyrrhizique, son sel d'ammonium ou des extraits de réglisse décrites dans le rapport (voir les parties 7 et 8 du rapport). En suivant la méthode d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR) de l'Anses (Anses, à paraître), il a dérivé à partir de ces données une valeur toxicologique indicative (VTi).

3.3.1. Choix de l'effet critique

Les études chez l'Homme ont mis en évidence un pseudohyperaldostéronisme¹², consécutive à une exposition à court, moyen et long termes à l'acide glycyrrhizique, avec pour conséquences une augmentation du risque cardiovasculaire. En effet, le pseudohyperaldostéronisme induit un risque cardiovasculaire majeur faisant suite à une hypertension (risque d'insuffisance cardiaque) et une hypokaliémie (risque d'arythmies atriale et ventriculaire graves par hyperexcitabilité cellulaire) en jouant sur la balance électrolytique sodium/potassium et les troubles hémodynamiques. Ces effets sont réversibles lorsque la rétention hydrosodée et l'hypokaliémie sont stoppées par la normalisation de la balance sodium/potassium. Les études de toxicité subaiguë ou subchronique après administration répétée d'acide glycyrrhizique ou de ses dérivés chez l'animal montrent également des effets similaires (augmentation de la pression artérielle, de l'excrétion urinaire de potassium, rétention hydrosodée, etc.).

Le CES VSR a retenu comme effet critique le pseudohyperaldostéronisme avec pour conséquence une augmentation du risque cardiovasculaire en lien avec l'augmentation de la pression artérielle et l'hypokaliémie.

Les études chez l'Homme ayant mis en évidence un pseudohyperaldostéronisme ne permettent pas d'identifier de NOAEL et de relation dose-réponse robuste. Ainsi, le CES VSR a fait le choix de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour l'acide glycyrrhizique et ses sels. Une VTi est, en effet, un repère toxicologique indicatif moins robuste qu'une VTR, qui présente ainsi un niveau de confiance faible. Elle peut néanmoins être utilisée pour l'évaluation d'un risque. À la différence d'une VTR, une VTi ne devra être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction (Anses, à paraître).

En évitant la rétention hydrosodée, le risque cardiovasculaire lié à la consommation d'acide glycyrrhizique est réduit à court terme mais également à moyen et long termes. Ainsi, **le CES VSR considère que la VTi court terme protège des effets induits par une exposition plus longue. En l'absence de données robustes et spécifiques de ces durées d'exposition, le CES VSR ne propose pas de VTi moyen et long termes.**

¹² Le pseudohyperaldostéronisme est une affection médicale qui reproduit les effets d'une aldostéronémie élevée en se manifestant notamment par une hypertension artérielle, une hypokaliémie, une faible activité de la rénine avec une aldostéronémie qui reste faible. Le mécanisme implique une inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 par les métabolites de l'acide glycyrrhizique conduisant à une diminution de la métabolisation du cortisol en cortisone. Le cortisol, se trouvant ainsi en concentration élevée, se lie et stimule les récepteurs aux minéralocorticoïdes rénaux et crée un effet analogue à l'hyperaldostéronisme.

3.3.2. Choix de l'étude clé et du point de départ (PoD)

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses, à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues chez l'animal.

L'étude de Størmer *et al.* de 1993 et la méta-analyse de Penninkilampi *et al.* de 2017 mettent en évidence l'effet critique lié à une consommation répétée d'environ 100 mg/j d'acide glycyrrhizique chez les personnes les plus sensibles. La plupart des personnes qui consomment 400 mg/j d'acide glycyrrhizique ressentent des effets indésirables associés au pseudohyperaldostérisme (Størmer, Reistad et Alexander 1993). Ces effets ont été mis en évidence après une ingestion d'acide glycyrrhizique d'une durée comprise entre 7 jours et 2 mois dans les études considérées dans la méta-analyse de Penninkilampi *et al.* et entre 3 jours et 7 ans dans celles prises en compte par Størmer *et al.*

Le CES VSR retient comme études clés les études de Penninkilampi *et al.* de 2017 et de Størmer *et al.* de 1993 avec un LOEL (dose minimale entraînant un effet observé) de 100 mg.j⁻¹, identifié chez les personnes sensibles, comme point de départ (PoD) afin d'élaborer une VTi court terme.

3.3.3. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTi de court terme à partir du LOEL de 100 mg/j a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- Variabilité interespèces (FI_A) : 1 car les études clés concernent directement l'être humain ;
- Variabilité interindividuelle (FI_H) : $\sqrt{10}$. Le CES VSR a retenu un FI_H de $\sqrt{10}$ car les effets observés à la dose de 100 mg/j sont observés chez les personnes les plus sensibles (la plupart des personnes ressentent des effets indésirables après une exposition de 400 mg/j) (Størmer, Reistad et Alexander 1993). De plus, la sensibilité à l'acide glycyrrhizique varie d'un individu à l'autre. Ces différences de sensibilité peuvent être dues à des différences de toxicocinétique de l'acide glycyrrhizique (voir la partie 6 du rapport) ou à un polymorphisme génétique conduisant à une moindre activité de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (SCF 2003). En outre, certains groupes de personnes souffrant de troubles tels que de l'hypertension artérielle ou des problèmes cardiaques et rénaux peuvent être particulièrement sujets aux effets indésirables de l'acide glycyrrhizique ;
- Incertitude liée au point de départ (FI_{L/B}) : $\sqrt{10}$. Le CES VSR a retenu un FI_{L/B} de $\sqrt{10}$, le point de départ étant un LOEL et non un LOAEL (dose minimale entraînant un effet indésirable observé¹³) ;
- Insuffisance des données (FI_D) : 1. Dans son guide méthodologique, le CES recommande d'ajouter un FI_D quand la réalisation de nouvelles études pourrait diminuer la valeur de la VTi. Bien que les nombreuses données disponibles, dont des études chez l'Homme, soient d'une qualité insuffisante pour identifier un NOAEL ou une relation dose-réponse robuste, l'effet critique et son mécanisme d'action sont pour leur part abondamment documentés, notamment chez l'Homme. Le CES VSR a donc retenu un FI_D de 1 (cf partie 7.6 du rapport).

Un facteur d'incertitude global de 10 est donc utilisé pour la construction de la VTi court terme par voie orale.

¹³ LOAEL, dose minimale entraînant un effet indésirable observé (*lowest observed adverse effect level*)

3.3.4. Proposition de la valeur

En considérant un poids corporel moyen de 70 kg, une VTi court terme de 0,14 mg/kg pc/j est proposée pour l'acide glycyrrhizique (Tableau 1). Cette VTi est également applicable aux sels de l'acide glycyrrhizique après l'avoir rapportée à la quantité d'acide glycyrrhizique. Aucune VTR ou VTi moyen et long terme n'a été proposée par manque de données robustes.

Tableau 1 : Valeur toxicologique indicative élaborée pour l'acide glycyrrhizique et ses sels

VR	Organisme	Anses	Anses
	Année	2024	
	Nom	VTi court terme	
	Valeur	0,14 mg/kg pc/j (en considérant un poids de 70 kg) = 10 mg/j	
Population cible		Population générale	Aucune proposition de VTR ou VTi moyen et long termes par manque de données robustes
Effet critique		Pseudohyperaldostérisme avec pour conséquences une augmentation du risque cardiovasculaire	
Étude clé	Référence	Penninkilampi <i>et al.</i> 2017 et Størmer <i>et al.</i> 1993	
	Population de l'étude	Homme	
	Exposition (durée, voie)	Court terme, voie orale	
Point de départ		LOEL = 100 mg/j	
Ajustement temporel		/	
Ajustement allométrique		/	
Facteurs d'incertitude (FI)		10 FI _A : 1, FI _H : √10, FI _{L/B} : √10, FI _D : 1	
Niveau de confiance		Faible	

LOEL, dose minimale entraînant un effet observé (*lowest observed effect level*) ; FI_A, facteur d'incertitude lié à la variabilité interspèce ; FI_H, facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle ; FI_{L/B}, facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOEL plutôt que d'un LOAEL ; FI_D, facteur d'incertitude lié à l'insuffisance des données

3.4 Effets indésirables liés à la consommation de réglisse

3.4.1. Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois d'avril 2024, l'Anses a reçu 107 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de produits contenant de l'acide glycyrrhizique ou de la réglisse, sous forme d'ingrédient ou d'arôme, quelle que soit sa quantité, pure ou associée à d'autres ingrédients. Parmi ces 107 déclarations, 67 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité fondée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 10 juillet 2019 (Anses 2019c), par le groupe de travail « Nutrivigilance ». Cette analyse d'imputabilité est réalisée pour le produit dans son ensemble et non pas indépendamment pour chaque constituant. Sur ces 67 cas, 2 cas étaient d'imputabilité très vraisemblable, 25 cas étaient d'imputabilité vraisemblable et 22 cas d'imputabilité possible. Ces 49 cas sont décrits dans le rapport (voir rapport partie 9.1).

Parmi les cas d'imputabilité possible à très vraisemblable, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient majoritairement des symptômes gastro-entérologiques (douleurs abdominales, nausées, ballonnements), dermatologiques (prurit) et des symptômes généraux variés (agitation, fatigue, bouche sèche, etc.).

Seuls deux cas d'hypokaliémie ont été déclarés : un cas était associé à une rhabdomyolyse et à une insuffisance rénale (d'imputabilité très vraisemblable) correspondant aux effets classiquement décrits de l'acide glycyrrhizique. Ce cas de sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital a fait l'objet d'un avis spécifique de l'Anses (Anses 2019b). Il impliquait un surdosage manifeste par mésusage du complément alimentaire qui contenait également de la racine de rhubarbe. Cette dernière, par ses propriétés laxatives, peut également entraîner de façon indirecte une hypokaliémie. La sévérité de l'effet indésirable observé dans ce signalement peut être attribuée à l'association de ces deux plantes, consommées en excès. L'autre cas d'hypokaliémie (d'imputabilité possible) était associé à une thrombopénie.

La sévérité des effets indésirables est très majoritairement de niveau 1 (41 cas). Deux cas présentaient une sévérité de niveau 2 et six cas une sévérité de niveau 3, dont deux avec menace du pronostic vital (le cas évoqué ci-dessus ayant fait l'objet d'un avis spécifique (Anses 2019b), l'autre cas présentant une encéphalopathie métabolique aiguë). Aucun décès n'a été rapporté.

La durée de consommation des compléments alimentaires impliqués variait de 1 jour (prise unique) à plusieurs semaines, avec une durée médiane de 3 jours.

La dose de réglisse consommée était connue pour 38 cas. Elle variait de 2 mg/j à 3 g/j.

3.4.2. Cas issus de la toxicovigilance

En octobre 2022, l'Anses a publié un rapport sur les effets indésirables induits par la réglisse consommée dans le cadre alimentaire (Anses 2022). Il s'agissait d'un recueil et d'une analyse des cas rapportés aux centres antipoison (CAP) au cours de la période 2012-2021. Soixante-quatre cas ont été déclarés, concernant 62 adultes et 2 enfants. Les produits consommés étaient principalement des boissons hors tisanes (boissons non alcoolisées (32 cas) ou alcoolisées (7 cas)), suivis par des confiseries (14 cas), des tisanes (8 cas) et des compléments alimentaires (2 cas dont seulement un cas d'imputabilité non exclue). Le tableau clinique le plus souvent rapporté est celui d'un pseudohyperaldostérisme et de ses complications potentiellement graves liées à l'hypertension ou à l'hypokaliémie, concernant des adultes majoritairement. Le niveau de gravité était élevé dans presque la moitié des cas. Un cas de décès a été rapporté, chez un patient avec comorbidités consommant du pastis¹⁴ avec alcool. Les produits consommés associés au tableau de pseudohyperaldostérisme étaient majoritairement des boissons, et notamment les boissons non alcoolisées (pastis sans alcool et boissons à diluer), de façon majoritairement chronique et avec une consommation excessive (par exemple, les cas associés au pastis sans alcool ont été observés avec des apports quotidiens de 400 à 2000 mL). Pour les confiseries, la présentation clinicobiologique était semblable à celle observée lors de la consommation de boissons, sachant qu'une consommation excessive (par exemple, les cas associés aux cachous ont été observés avec des apports quotidiens de plus d'une boîte) était systématiquement rapportée. Certains patients de cette étude présentaient un pseudohyperaldostérisme lors d'une consommation considérée comme modérée. Ce type de situation est bien documenté dans la littérature et illustre la grande variabilité interindividuelle de réponse à l'acide glycyrrhizique.

¹⁴ Le pastis contient de la réglisse.

3.4.3. Cas cliniques rapportés dans la littérature chez l'Homme

De nombreux rapports de cas cliniques d'effets indésirables liés à la consommation de réglisse et ses produits dérivés sont décrits dans la littérature. Une synthèse en a été réalisée dans le rapport (voir la partie 9.5 du rapport).

Les cas cliniques décrits rapportent souvent des consommations excessives de réglisse provenant de sources variées. Ils concernent principalement la consommation de confiseries à la réglisse, mais on trouve également quelques cas avec des boissons (pastis sans alcool, pastis avec alcool, tisanes), des pâtisseries et du tabac à mâcher.

Dans la majorité des cas, la nature des préparations n'est pas renseignée dans les publications (quantités de réglisse, d'extrait, d'acide glycyrrhizique non connues). Lorsque les doses d'acide glycyrrhizique sont mentionnées, elles vont de 60 mg/j à 350 mg/j. La durée de consommation s'étend de 2 semaines à plusieurs années.

L'hypokaliémie et l'hypertension sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. Ceux-ci peuvent être aggravés par l'utilisation concomitante de médicaments. Dans certains cas, une hypokaliémie critique inférieure à 2 mM est à l'origine de symptômes particulièrement sévères (rhabdomyolyse, paralysie hypokaliémique, encéphalopathie, fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque). La plupart du temps, les troubles régressent jusqu'à la guérison après un traitement approprié en milieu hospitalier et l'arrêt de consommation du produit incriminé, sauf dans quelques cas extrêmes de consommation excessive (par exemple 0,35 g/j, 1,15 g/j d'acide glycyrrhizique ou 1 à 2 gros paquets de bonbons) ayant entraîné une issue fatale (Bedock *et al.* 1985; Edelman *et al.* 2020; Nisse *et al.* 2005; Anses 2022).

3.5 Les interactions de la réglisse et ses dérivés avec les médicaments

Un risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques a été mis en évidence par des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* portant sur des extraits de racine ou de l'acide glycyrrhizique purifié. Ces interactions impliquent des effets inducteurs/inhibiteurs de cytochromes (CYP 3A4, 1A2, 2B1, 2E1, 1A1) et de transporteurs d'efflux comme la glycoprotéine P (Pg-p). Les données sont très hétérogènes et rendent difficile l'établissement de conclusion. Des études cliniques ont confirmé certains de ces résultats (voir la partie 10.1 du rapport).

Du fait de leur effet hypokaliémiant, la réglisse et l'acide glycyrrhizique sont également impliqués dans des interactions pharmacodynamiques avec les diurétiques hypokaliémiants, des laxatifs stimulants et des glucocorticoïdes, eux-mêmes hypokaliémiants. L'hypokaliémie potentialisant le risque de torsades de pointes¹⁵ et la toxicité des digitaliques¹⁶ (notamment l'hyperexcitabilité ventriculaire de la digoxine), des interactions existent entre la réglisse et des

¹⁵ Une torsade de pointes est un « trouble paroxystique du rythme cardiaque, consistant en accès de tachycardie ventriculaire polymorphe différents de ceux de la tachycardie ventriculaire ou de la fibrillation ventriculaire » (<https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=torsade>). Elles peuvent dans certains cas dégénérer en fibrillation ventriculaire et sont donc potentiellement mortelles. Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sont les suivants : amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, crizotinib, cyamemazine, disopyramide, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, methadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozone, pipamperone, pipéraquline, pipotiazine, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol ([20230915-thesaurus-index-des-classes-septembre-2023.pdf](https://www.thesaurus-index-des-classes-septembre-2023.pdf))

¹⁶ Les digitaliques sont des substances d'origine végétale, appartenant à la famille des hétérosides cardiotoniques, utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de certaines tachycardies.

médicaments ou plantes susceptibles d'engendrer ces effets indésirables (voir la partie 10.2 du rapport).

Des précautions d'emploi sont donc nécessaires dans les associations de réglisse avec certains médicaments en raison d'un risque d'hypokaliémie additive. Ainsi, dans le thésaurus des interactions médicamenteuses¹⁷ mis à jour en 2023, la réglisse est mentionnée dans les hypokaliémisants, à côté d'autres plantes comme le boldo, la bourdaine, le cascara, la rhubarbe, le ricin et le séné.

Ces éléments sont en accord avec des travaux antérieurs de l'Anses concernant l'extrapolation des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'EMA aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes (Anses 2019a). Les recommandations sanitaires proposées dans cet avis pour l'utilisation de *Glycyrrhiza glabra* L. et *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (uniquement pour la partie « racine ») dans les compléments alimentaires sont les suivantes :

- en raison de la présence d'acide glycyrrhizique et des risques chez la femme enceinte ou allaitante, la consommation de compléments alimentaires contenant une préparation à base de cette partie de plante est formellement contre-indiquée ;
- en raison de la présence d'acide glycyrrhizique, avant l'âge de 18 ans, éviter de consommer un complément alimentaire contenant une préparation à base de cette partie de plante. Réservé à l'adulte ;
- contre-indications : en cas d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique, et de tout trouble de l'équilibre hydroélectrolytique, ne pas consommer de complément alimentaire contenant une préparation à base de cette partie de plante ;
- contre-indications : en cas de prise de médicaments diurétiques, antihypertenseurs, hétérosides cardiotoniques¹⁵, corticoïdes, laxatifs stimulants ou d'autres traitements pouvant perturber l'équilibre hydroélectrolytique, ne pas consommer de complément alimentaire contenant une préparation à base de cette partie de plante ;
- effets indésirables spécifiques : surveiller l'apparition des effets indésirables suivants : hypertension artérielle ; troubles hydroélectrolytiques ;
- contient de l'acide glycyrrhizique métabolisé en acide glycyrrhétique dans l'intestin pouvant entraîner les effets métaboliques suivants :
 - inhibition du métabolisme du cortisol avec constitution d'un syndrome hyper-minéralocorticoïde avec hypertension artérielle ;
 - inhibition du métabolisme des prostaglandines ;
- interactions médicamenteuses : surveiller les interactions médicamenteuses suivantes :
- interactions de l'acide glycyrrhizique et de son métabolite intestinal l'acide glycyrrhétique avec les médicaments qui interfèrent avec l'équilibre hydroélectrolytique.

Précaution d'emploi : Ne pas consommer de complément alimentaire contenant une préparation à base de cette partie de plante pendant plus de 4 semaines.

¹⁷ [Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM](#)

3.6 Estimation de l'exposition à l'acide glycyrrhizique dans les denrées alimentaires

3.6.1 Méthode

Afin de caractériser l'exposition de la population française métropolitaine à l'acide glycyrrhizique, une exploitation de l'étude Inca 3 et de la base de données de l'Oqali a été menée à partir de deux scénarios.

Elle a d'abord consisté en l'identification, dans la base Oqali, de 101 aliments contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique en tant qu'arôme puis à l'estimation de la proportion d'aliments mentionnant la présence de réglisse dans leur liste d'ingrédients, par famille de produit. Les données de consommation de l'étude Inca 3 ont ensuite été appariées aux familles Oqali : 4697 des actes de consommation (soit 1,6 % de la totalité des actes déclarés dans Inca 3, correspondaient à des familles de produits industriels pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique. Afin de ne pas surestimer l'exposition, compte tenu de la faible proportion de produits pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique (tous ingrédients confondus) au sein de certaines familles Oqali identifiées, une sélection en deux étapes a été réalisée :

1. sélection en priorité de tous les actes de consommation d'aliments pour lesquels les consommateurs ont déclaré qu'ils contenaient ou étaient aromatisés à la réglisse : cela concernait 110 actes de consommation ;
2. pour les aliments restants, étant donné que l'ingrédient « arôme réglisse » peut être présent dans des produits non estampillés « à la réglisse » (ex : chewing-gum menthe eucalyptus, chips au barbecue, pastilles à l'anis, *etc.*), une sélection aléatoire a été réalisée au prorata du nombre de produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique parmi l'ensemble des produits des familles Oqali : cela concernait 122 actes de consommation.

A l'issue de cette sélection, 232 actes de consommation de produits contenant de l'acide glycyrrhizique ont été identifiés.

A ces actes de consommation s'ajoutent les actes enregistrés dans l'étude Inca 3 correspondant à la consommation de réglisse en bâton, boissons de type pastis alcoolisées ou non, thés et infusions aromatisés à la réglisse. Par ailleurs, les infusions de type « après repas » ou « digestion » sont susceptibles de contenir de la réglisse, sans qu'on ne connaisse la proportion d'infusion qui en contient. Aussi, deux scénarios ont été considérés : un premier appelé « scénario 1 », a considéré que toutes les infusions « après repas » contenaient de l'acide glycyrrhizique et un second appelé « scénario 2 », a considéré qu'aucune n'en contenait.

Une teneur en acide glycyrrhizique a enfin été attribuée à tous les aliments identifiés comme contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique :

- pour les aliments dans lesquels l'acide glycyrrhizique est présent en tant qu'arôme, la valeur maximale réglementaire a été attribuée ;
- pour l'aliment « réglisse (bâton) », une teneur en acide glycyrrhizique de 150 mg/g a été affectée. Cette valeur a été définie par une analyse des données de la littérature ;
- pour les infusions et thés à la réglisse, une teneur en acide glycyrrhizique de 0,13 g/L a été utilisée. Cette valeur a été définie par une analyse des données de la littérature par le GT Plantes.

Le détail de la méthode mise en œuvre afin d'estimer les niveaux d'exposition est disponible dans la partie 11 du rapport.

3.6.2 Niveaux d'exposition à l'acide glycyrrhizique

Au sein de la population française totale, les estimations selon le scénario 1 des expositions journalières moyennes à l'acide glycyrrhizique sont respectivement de 0,07 mg/kg pc/j chez les adultes et de 0,009 mg/kg pc/j chez les enfants. Le scénario 2 donne des valeurs très proches de celles du scénario 1. L'exposition à l'acide glycyrrhizique est nulle chez plus de 75 % des adultes et 95 % des enfants. Les plus forts niveaux de consommation (au 95^e centile) sont de 0,35 et 0,28 mg/kg pc/j chez les adultes pour les scénarios 1 et 2 respectivement.

Parmi les seules personnes consommatrices de produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, les expositions journalières moyennes à l'acide glycyrrhizique s'élèvent à 0,49 et à 0,55 mg/kg pc/j chez les adultes exposés selon les scénarios 1 et 2 respectivement et à 0,20 mg/kg pc/j chez les enfants exposés quel que soit le scénario.

3.6.3 Estimation des pourcentages de dépassement de la valeur de référence

Au sein de la population totale adulte, le pourcentage d'individus dépassant la VTi de 0,14 mg/kg pc/j s'élève à 9 % selon le scénario 1 et 7 % selon le scénario 2. Chez les enfants, le pourcentage d'individus dépassant la VTi est de 2 % dans les deux scénarios.

Parmi les seules personnes consommatrices de produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, près de 60 % des adultes et un peu plus de 40 % des enfants dépassent la VTi.

3.6.4 Identification des aliments contribuant à l'exposition à l'acide glycyrrhizique

Pour la population totale, les principaux groupes d'aliments contribuant à plus de 5 % aux apports en acide glycyrrhizique sont par ordre décroissant :

- Chez les adultes :
 - o les **boissons alcoolisées**, à hauteur de 64,3 % selon le scénario 1 et de 71,5 % selon le scénario 2 ;
 - o les **confiseries**, à hauteur de 16,2 % selon le scénario 1 et de 18 % selon le scénario 2 ;
 - o les **infusions et thés**, à hauteur de 16,5 % selon le scénario 1 et de 7,3 % selon le scénario 2.
- Chez les enfants :
 - o les **confiseries**, à hauteur de 76,5 % selon le scénario 1 et de 78,9 % selon le scénario 2 ;
 - o les **infusions et thés**, à hauteur de 16 % selon le scénario 1 et de 13,4 % selon le scénario 2 ;
 - o les **boissons rafraîchissantes sans alcool**, à hauteur de 5,4 % selon le scénario 1 et de 5,5 % selon le scénario 2.

Chez les adultes, les groupes d'aliments vecteurs sont les mêmes chez les individus qui dépassent la VTi et chez ceux qui ne dépassent pas la VTi. Il en est de même chez les enfants.

La majorité des personnes dépassant la VTi ne consomment qu'une seule source de réglisse ou d'acide glycyrrhizique : seuls 13 % des individus (adultes et enfants confondus) consomment deux sources ou plus dans le scénario 1 et 7 % dans le scénario 2.

3.6.5 Limites des résultats

Les expositions à l'acide glycyrrhizique sont probablement surestimées. En effet, les quantités d'acide glycyrrhizique considérées dans les aliments soumis à une réglementation spécifique correspondent aux quantités ou teneurs maximales autorisées. Des valeurs plus faibles

peuvent donc être présentes dans ces aliments. Par exemple, les boissons alcoolisées anisées analysées par le Service commun des laboratoires (SCL) présentent des concentrations en acide glycyrrhizique allant de « non détecté » à 207 mg/L, ce qui est bien inférieur à la concentration de 550 mg/kg utilisée pour le calcul des expositions.

Par ailleurs, la méthode de sélection des aliments considérés comme contenant de l'acide glycyrrhizique à partir des données de l'Oqali a été réalisée aléatoirement, une fois uniquement, sans différencier les adultes et les enfants. Les expositions individuelles peuvent donc être différentes dans la réalité.

Enfin, les données utilisées pour les calculs d'exposition sont les données observées à partir de 2 à 3 jours de consommation alimentaire. Il est donc possible qu'elles ne reflètent pas exactement la consommation usuelle sur une longue période ni le niveau d'exposition chronique. Il est donc fort probable que les percentiles élevés soient surestimés, en particulier chez certains consommateurs de boissons alcoolisées anisées. Cependant, cette approche est protectrice vis-à-vis des risques sanitaires. De la même manière, compte tenu du faible nombre d'actes de consommation (687 pour le scénario 1 et 543 pour le scénario 2) les résultats sur les aliments vecteurs sont également susceptibles d'être influencés par des niveaux de consommation très élevés relevés chez certains individus.

3.7 Conclusion et recommandations du GT Plantes et du CES Nutrition humaine

La réglisse est principalement utilisée sous forme d'extrait de ses racines pour aromatiser des confiseries et des boissons anisées alcoolisées ou non (par exemple le pastis avec ou sans alcool). Elle est présente dans de nombreux produits sucrés, salés, certaines tisanes « digestives », dans certains compléments alimentaires et comme aromatisant dans des dentifrices ou des médicaments ainsi que dans les produits dérivés du tabac.

Les molécules actives de la réglisse sont des flavonoïdes et des saponosides triterpéniques, dont le plus abondant est l'acide glycyrrhizique (également appelé glycyrrhizine), édulcorant au pouvoir sucrant 50 à 100 fois plus sucrant que le saccharose. L'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium sont autorisés comme arômes alimentaires.

Après analyse des études toxicologiques chez l'animal et chez l'Homme, une valeur toxicologique indicative (VTi) pour le danger à court terme a été établie pour l'acide glycyrrhizique et le glycyrrhizate d'ammonium à $0,14 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ soit 10 mg.j^{-1} si l'on considère une personne de 70 kg. Cette valeur repose sur des études chez l'Homme mettant en évidence un pseudohyperaldostéronisme à la suite d'une exposition à court, moyen ou long terme à l'acide glycyrrhizique, avec pour conséquences un risque cardiovasculaire par une augmentation de la pression artérielle et une hypokaliémie. Les études chez l'Homme ayant mis en évidence un pseudohyperaldostéronisme ne permettent pas d'identifier de NOAEL et de relation dose-réponse robuste. Ainsi, le CES VSR a fait le choix de construire une VTi court terme et non pas une valeur toxicologique de référence pour l'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium.

L'exposition par l'alimentation courante (hors compléments alimentaires) à l'acide glycyrrhizique et à son sel d'ammonium de la population vivant en France métropolitaine a été estimée de façon maximaliste en considérant par défaut les limites maximales réglementaires comme teneur dans les aliments, faute de disposer de suffisamment de données sur les teneurs réelles. Il ressort que 75 % des adultes et 95 % des enfants ne sont pas exposés à l'acide glycyrrhizique par l'alimentation courante, hors compléments alimentaires. L'exposition moyenne à l'acide glycyrrhizique de la population générale est faible et s'élève à environ 0,07

et 0,009 mg/kg pc/j chez les adultes et les enfants respectivement. Cependant, parmi les personnes consommatrices de produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, cette exposition est beaucoup plus élevée et est estimée à environ 0,5 mg/kg pc/j pour les adultes et 0,2 mg/kg pc/j pour les enfants. Ainsi, chez les personnes exposées, environ 60 % des adultes et un peu plus de 40 % des enfants dépassent la VTi. Les principaux vecteurs d'acide glycyrrhizique sont, chez l'adulte, les boissons alcoolisées (environ 65-70 %), les confiseries (environ 16-18 %) et les boissons chaudes (environ 7-16 %). Chez les enfants les principaux vecteurs sont les confiseries (un peu plus de 75 %), les thés et tisanes (environ 13-16 %) et les boissons rafraîchissantes sans alcool (environ 5 %). Dans la grande majorité des cas (90 % environ), les personnes n'ont consommé qu'une seule source de réglisse ou d'acide glycyrrhizique durant les deux ou trois journées du recueil de consommation.

De nombreux cas de pseudohyperaldostérisme associés à la consommation de réglisse ont été décrits dans la littérature ou recueillis par les systèmes de vigilance. Ces manifestations sont généralement bénignes, bien que dans certains cas elles puissent conduire à des complications menaçant le pronostic vital, telle qu'une arythmie, une paralysie musculaire, une rhabdomyolyse ou un coma. Parmi les cas d'intoxication rapportés aux centres antipoison de 2012 à 2022, les cas graves ont été observés plus fréquemment avec les boissons (pastis avec ou sans alcool, boissons aromatisées) et, dans une moindre mesure, les confiseries. Le tableau de pseudohyperaldostérisme était associé majoritairement à un usage excessif de boissons et de confiseries, mais quelques cas ont été déclarés pour des consommations modérées de ces aliments. Lorsque l'évolution clinique a été précisée, elle était favorable dans la plupart des cas, souvent après prise en charge hospitalière, nécessitant parfois un passage en service de réanimation. Parmi les cas recueillis par le dispositif de nutrivigilance impliquant des compléments alimentaires contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des symptômes gastroentérologiques (douleurs abdominales, nausées, ballonnements), dermatologiques (prurit) et des symptômes généraux variés (agitation, fatigue, bouche sèche, etc.). Seul un cas d'hypokaliémie, correspondant aux effets classiquement décrits de l'acide glycyrrhizique, a été déclaré. Ce cas était lié à une surconsommation d'un complément alimentaire qui contenait également une plante aux propriétés laxatives.

Un risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques a été rapporté dans des modèles expérimentaux *in vitro* et chez l'animal avec comme mécanismes d'action, des effets inhibiteurs ou inducteurs de plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 ou de transporteurs d'efflux comme la glycoprotéine P, avec parfois des données discordantes. Des études cliniques ont permis de confirmer certains résultats. La réglisse et l'acide glycyrrhizique pouvant entraîner une hypokaliémie, ils présentent des interactions pharmacodynamiques avec des diurétiques hypokaliémisants, des laxatifs stimulants et des glucocorticoïdes. L'hypokaliémie favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque, la réglisse peut également augmenter dangereusement le risque d'effets indésirables sévères de médicaments digitaliques¹⁸ à marge thérapeutique étroite comme la digoxine. L'hypokaliémie potentialisant le risque de torsade de pointe, des interactions entre la réglisse et des médicaments ou plantes susceptibles d'engendrer ces effets indésirables sont possibles. Des précautions d'emploi sont donc nécessaires dans les associations de réglisse avec certains médicaments ou plantes en raison d'un risque d'hypokaliémie additive et d'effets indésirables

¹⁸ Les digitaliques sont des substances d'origine végétale, appartenant à la famille des hétérosides cardiotoniques, utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de certaines tachycardies.

associés. D'autre part, des interactions avec d'autres classes de médicaments, notamment des antihypertenseurs ont également été rapportés.

Au vu de ces éléments, le GT « Plantes » et le CES Nutrition humaine émettent les recommandations suivantes :

Concernant l'alimentation courante, les estimations d'exposition à l'acide glycyrrhizique, réalisées en considérant les limites maximales réglementaires comme teneur dans les aliments, montrent que parmi les consommateurs de réglisse, environ 60 % des adultes et près de 40 % des enfants dépassent la VTi. Ainsi, des études supplémentaires visant à mesurer les teneurs en acide glycyrrhizique dans les aliments paraissent nécessaires pour estimer les expositions à cette molécule de manière plus précise. Par ailleurs, des données toxicologiques complémentaires sont également nécessaires afin d'établir une valeur toxicologique de référence, plus robuste qu'une valeur toxicologique indicative. Dans l'attente de ces données, une interrogation persiste sur la nécessité de revoir les doses maximales réglementaires en acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium.

Par ailleurs, la réglementation actuelle¹⁹ prévoit des mentions d'étiquetage indiquant la présence de réglisse si la teneur en acide glycyrrhizique ou son sel d'ammonium dépasse 100 mg/kg d'aliments ou 10 mg/L de boissons, ce qui paraît élevé au regard de la VTi (qui est de 10 mg/j pour une personne de 70 kg). Ainsi, la seule consommation de 100 g d'aliments ou 1 L de boisson contenant de l'acide glycyrrhizique à ces teneurs conduirait à l'atteinte de la VTi, alors que le consommateur ne sera pas pour autant informé de la présence de cette molécule dans ces aliments. Le GT Plantes et le CES Nutrition humaine estiment que le seuil au-delà duquel l'étiquetage est obligatoire est trop élevé et ne permet pas d'informer le consommateur de sa consommation réelle d'acide glycyrrhizique. La réglementation prévoit également, lorsque les concentrations en acide glycyrrhizique sont plus élevées (4 g/kg d'aliments, 50 mg/L de boissons non alcoolisées ou 300 mg/L pour les boissons alcoolisées), une mention d'étiquetage indiquant aux personnes souffrant d'hypertension artérielle d'éviter toute consommation excessive de réglisse. Cependant, des cas d'hypertension artérielle graves ont été observés après la consommation d'acide glycyrrhizique ou de réglisse chez des personnes ne souffrant pas préalablement d'hypertension. Il convient que l'ensemble de la population soit informé des risques associés à la consommation excessive ou régulière de réglisse, notamment du risque d'hypertension. Le GT Plantes et le CES Nutrition humaine recommandent également d'attirer l'attention des consommateurs sur les risques d'interaction de l'acide glycyrrhizique avec certains médicaments dont l'efficacité ou la sécurité pourraient être altérées par la consommation de réglisse sous toutes ses formes, et en déconseille donc la consommation excessive ou régulière sans avis médical ou pharmaceutique en cas de traitement médicamenteux.

Concernant les compléments alimentaires, dans la mesure où, chez plus de la moitié des consommateurs adultes de réglisse, l'exposition à l'acide glycyrrhizique dépasse la VTi, le GT Plantes et le CES Nutrition humaine leur déconseillent de consommer des compléments alimentaires contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique. Le complément alimentaire ne devrait pas conduire à un dépassement de la VTi pour l'acide glycyrrhizique, en tenant compte des apports par l'alimentation courante. Cependant, au regard des incertitudes sur les niveaux d'estimation de l'exposition, le GT « Plantes » n'est pas en mesure de proposer une

¹⁹ directive 2004/77/CE du 29 avril 2004 modifiant la directive 94/54/CE en ce qui concerne l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de l'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium

dose journalière maximale ne présentant pas de risque pour l'ensemble de la population, notamment pour les consommateurs d'aliments riches en réglisse (tels que les boissons de type pastis alcoolisées ou non, sirop de réglisse, confiseries, tisanes).

Le GT rappelle également les recommandations relatives à la réglisse émises par l'Anses (Anses 2019a) dans le cadre d'un travail visant à extrapoler, aux compléments alimentaires, les recommandations émises dans les monographies de plantes médicinales de l'Agence européenne du médicament : la consommation de compléments alimentaires contenant de la réglisse est réservée à l'adulte, contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante, ainsi qu'en cas d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et de tout trouble de l'équilibre hydro-électrolytique. La prise des médicaments suivants constitue également une contre-indication : diurétiques, antihypertenseurs, hétérosides cardiotoniques (dont la digoxine), corticoïdes, laxatifs stimulants ou autres traitements pouvant perturber l'équilibre hydro-électrolytique ainsi que les médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointe. Les interactions médicamenteuses suivantes sont à surveiller : interactions de l'acide glycyrrhizique et de son métabolite intestinal, l'acide glycyrrhétique, avec les médicaments qui interfèrent avec l'équilibre hydroélectrolytique. En outre, il convient de ne pas consommer de complément alimentaire contenant de la réglisse pendant plus de 4 semaines.

De manière globale, le GT « Plantes » et le CES Nutrition humaine recommandent d'éviter le cumul des sources de réglisse.

Le GT « Plantes » et le CES Nutrition humaine recommandent aux médecins d'interroger leurs patients atteints de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, ainsi que leurs patientes enceintes ou allaitantes sur leur consommation de réglisse (par les boissons de type pastis (alcoolisées ou non), les sirops, les confiseries, les tisanes ou les compléments alimentaires). Il recommande de prendre en compte la consommation de réglisse en raison du risque d'interactions médicamenteuses rappelées ci-dessus.

Le GT « Plantes » et le CES Nutrition humaine recommandent aux pharmaciens de demander aux personnes souhaitant consommer des compléments alimentaires contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique si elles sont atteintes de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, ou si elles sont enceintes ou allaitantes et si elles consomment par ailleurs de la réglisse (par les boissons de type pastis (alcoolisées ou non), les sirops, les confiseries ou les tisanes). Le cas échéant, il conviendrait de leur déconseiller la consommation de compléments alimentaires contenant de la réglisse.

Le GT « Plantes » et le CES Nutrition humaine recommandent aux diététiciens de déconseiller aux personnes atteintes de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et de d'hypokaliémie, ou aux femmes enceintes ou allaitantes, la consommation de réglisse sous toutes ses formes (par les boissons de type pastis (alcoolisées ou non), les sirops, les confiseries, les tisanes ou les compléments alimentaires).

Le GT « Plantes » et le CES Nutrition humaine recommandent aux consommateurs réguliers de réglisse sous toutes ses formes (par les boissons de type pastis alcoolisées ou non, les sirops, les confiseries, les tisanes ou les compléments alimentaires) de demander conseil à un professionnel de santé en cas de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, de grossesse ou d'allaitement, ainsi qu'en cas de doute relatif à d'éventuelles interactions médicamenteuses.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations élaborées par ces collectifs d'experts en soulignant plus particulièrement les éléments qui suivent.

La réglisse est présente dans l'alimentation en tant qu'ingrédient ou compléments alimentaires. En outre, l'un de ses constituants et principe actif, l'acide glycyrrhizique est autorisé comme arôme alimentaire.

Considérant la valeur toxicologique indicative (VTi) pour le danger à court terme établie pour l'acide glycyrrhizique à 0,14 mg/kg pc/j (soit 10 mg/j pour une personne de 70 kg), les estimations d'exposition maximalistes montrent que 75 % des adultes et 95 % des enfants ne sont pas exposés à l'acide glycyrrhizique par l'alimentation courante, hors compléments alimentaires. Cependant, parmi les personnes qui consomment des produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, environ 60 % des adultes et un peu plus de 40 % des enfants dépassent la VTi.

La littérature et les systèmes de vigilance ont décrit de nombreux cas associant la consommation de réglisse au pseudohyperaldostéronisme qui se manifeste notamment par une hypokaliémie, une hypertension artérielle et donc une augmentation du risque cardiovasculaire. Ces cas étaient associés majoritairement à une consommation élevée et répétée de boissons et de confiseries contenant de la réglisse, mais quelques cas ont été déclarés pour des consommations modérées de ces aliments.

Par ailleurs, des risques d'interaction sont décrits avec plusieurs classes de médicaments : diurétiques hypokaliémisants, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, digitaliques (digoxine), antihypertenseurs et médicaments susceptibles d'engendrer des torsades de pointes.

A ce jour, l'Anses estime que les seuils des mentions d'étiquetage obligatoire sont trop élevées au regard de la VTi et qu'à défaut de pouvoir quantifier précisément les contributions de différents aliments à l'exposition totale des consommateurs à l'acide glycyrrhizique, il convient d'alerter de manière plus explicite du risque d'hypertension lié à la consommation de réglisse. Aussi, l'Anses préconise d'informer le consommateur de la présence de réglisse ou d'acide glycyrrhizique par une mention d'étiquetage des aliments dès lors qu'ils en contiennent.

Dans ce contexte, l'Anses recommande aux consommateurs de produits contenant de la réglisse :

- d'éviter le cumul des sources de réglisse (boissons de type pastis alcoolisées ou non, sirops, confiseries, tisanes ou compléments alimentaires) ;
- de signaler toute consommation de réglisse à un professionnel de santé, en cas de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, de grossesse ou d'allaitement, ainsi qu'en cas de doute relatif à d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Elle recommande également aux médecins, pharmaciens et diététiciens d'interroger les personnes atteintes de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et de d'hypokaliémie, ou aux femmes enceintes ou allaitantes, sous traitement médical susceptible

d'interagir, quant à leur consommation de réglisse sous toutes ses formes, y compris les compléments alimentaires.

L'Anses insiste auprès des professionnels de santé et des fabricants sur la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

L'Anses estime que des données plus précises tant sur les teneurs d'acide glycyrrhizique dans les aliments que sur le profil toxicologique de cette substance sont nécessaires pour préciser les expositions et définir une valeur toxicologique de référence (plus robuste qu'une VTi), afin de déterminer s'il y a lieu de modifier la teneur maximale réglementaire d'acide glycyrrhizique dans les aliments et de définir une dose journalière maximale dans les compléments alimentaires.

Enfin, l'Anses souligne la nécessité d'une harmonisation européenne des listes de plantes, parties de plantes, des usages et des doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que des restrictions et avertissements encadrant leur utilisation.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Acide glycyrrhizique, glycyrrhizine, acide glycyrrhétique, pseudo-hyperaldostéronisme, complément alimentaire

Glycyrrhizic acid, glycyrrhizine, glycyrrhetic acid, pseudo hyperaldosternism, food supplements

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2025, à paraître. Guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence. (Saisine 2020- SA-0019). Maisons-Alfort : Anses, 249 p.
- Anses. 2019a. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de la pertinence de l'application des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes. Anses (Maisons-Alfort: Anses).
- Anses. 2019b. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hypokaliémie sévère suite au mésusage du complément alimentaire Rhubarbe® contenant de la réglisse. Anses (Maisons-Alfort: Anses), 9 p.
- Anses. 2019c. Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutriviigilance. Anses (Maisons-Alfort: Anses).
- 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. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2022AUTO0077Ra.pdf>, 26 p.
- Bedock, B., A. Janin-Mercier, P. Jouve, D. Lamaison, J. Meyrieux, P.N. Chipponi et J.P. Haberer. 1985. "Intoxication mortelle par le pastis sans alcool." Ann. Fr. Anesth. Réanim 4 (4): 374-377.
- Bruneton, J. 2016. Pharmacognosie: Phytochimie, plantes médicinales. Lavoisier Tec & Doc.
- Cheng, M., J. Zhang, L. Yang, S. Shen, P. Li, S. Yao, H. Qu, J. Li, C. Yao, W. Wei et D. A. Guo. 2021. "Recent advances in chemical analysis of licorice (Gan-Cao)." Fitoterapia 149: 104803. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104803>.
- Edelman, E. R., N. M. Butala, L. L. Avery, A. L. Lundquist et A. S. Dighe. 2020. "Case 30-2020: A 54-Year-Old Man with Sudden Cardiac Arrest." N Engl J Med 383 (13): 1263-1275. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc2002420>.
- Efsa. 2008. Flavouring Group Evaluation 36, (FGE.36) - Two triterpene glycosides from the priority list - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC).
- Efsa. 2015. Scientific Opinion on the safety and efficacy of glycyrrhizic acid ammoniated (chemical group 30, miscellaneous substances) when used as a flavouring for all animal species.

- Farag, M. A. et L. A. Wessjohann. 2012. "Volatiles profiling in medicinal licorice roots using steam distillation and solid-phase microextraction (SPME) coupled to chemometrics." *J Food Sci* 77 (11): C1179-84. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02927.x>.
- Isbrucker, R. A. et G. A. Burdock. 2006. "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 Pharmacol* 46 (3): 167-92. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.06.002>.
- Jiang, M., S. Zhao, S. Yang, X. Lin, X. He, X. Wei, Q. Song, R. Li, C. Fu, J. Zhang et Z. Zhang. 2020. "An "essential herbal medicine"-licorice: A review of phytochemicals and its effects in combination preparations." *J Ethnopharmacol* 249: 112439. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112439>.
- Nisse, P, D Fichet, L Humbert, M Lhermitte et M Mathieu-Nolf. 2005. "Intoxication mortelle aux blackoïds au cours d'un sevrage tabagique." *Therapies* 60 (6): 597-598. <https://doi.org/https://doi.org/10.2515/therapie:2005087>.
- Penninkilampi, R., E. M. Eslick et G. D. Eslick. 2017. "The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Human Hypertension* 31 (11): 699-707. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.45>.
- Rizzato, G., E. Scalabrin, M. Radaelli, G. Capodaglio et O. Piccolo. 2017. "A new exploration of licorice metabolome." *Food Chem* 221: 959-968. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.068>.
- Sabbioni, C., R. Mandrioli, A. Ferranti, F. Bugamelli, M. A. Saracino, G. C. Forti, S. Fanali et M. A. Raggi. 2005. "Separation and analysis of glycyrrhizin, 18beta-glycyrrhetic acid and 18alpha-glycyrrhetic acid in liquorice roots by means of capillary zone electrophoresis." *J Chromatogr A* 1081 (1): 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.03.044>.
- SCF, Scientific Committee on Food. 2003. *Opinion of the Scientific Committee on Food on glycyrrhizinic acid and its ammonium salt*. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. https://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out186_en.pdf, 41 p
- Størmer, F. C., R. Reistad et J. Alexander. 1993. "Glycyrrhizic acid in liquorice--evaluation of health hazard." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 31 (4): 303-312. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(93\)90080-i](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90080-i).
- Tang, W. et G. Eisenbrand. 1992. *Chinese drugs of plants origin. Chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine*. Berlin: Springer Verlag.
- Zhang, Q. et M. Ye. 2009. "Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice)." *J Chromatogr A* 1216 (11): 1954-69. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.07.072>.
- Zheng, Y. F., L. W. Qi, J. L. Zhou et P. Li. 2010. "Structural characterization and identification of oleanane-type triterpene saponins in *Glycyrrhiza uralensis* Fischer by rapid-resolution liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry." *Rapid Commun Mass Spectrom* 24 (22): 3261-70. <https://doi.org/10.1002/rcm.4768>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis relatif à l'évaluation des risques relatifs à la consommation alimentaire de réglisse. Saisine 2022-AUTO-0077. Maisons-Alfort : Anses, 22 p.

Evaluation des risques relatifs à la consommation alimentaire de réglisse

Saisine n°2022-AUTO-0077

RAPPORT d'expertise collective

Groupe de Travail « Plantes »

Décembre 2024

Citation suggérée

Anses. (2024). Rapport d'expertise relatif à l'évaluation des risques relatifs à la consommation alimentaire de réglisse. (saisine 2022-AUTO-0077). Maisons-Alfort : Anses, 132 p.

Mots clés

Réglisse, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata*, acide glycyrrhizique, acide glycyrrhizinique, glycyrrhizine, acide glycyrrhétique, pseudohyperaldostéronisme, hypokaliémie, hypertension, complément alimentaire

Glycyrrhiza glabra, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhizic acid*, *glycyrrhizine*, *glycyrrhetic acid*, *pseudo hyperaldosternism*, *food supplements*, *hypertension*, *hypokalemia*

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 PLANTES

Président

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Saclay) – Pharmacognosie, phytothérapie, phytochimie, chimiotaxonomie, plantes toxiques, réglementation

Membres

Mme Martine AVENEL – Médecin retraitée – Spécialités : allergie de contact aux plantes, irritation cutanée due aux plantes, phytophotodermatoses

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Pharmacognosie, chimie des substances naturelles, phytothérapie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille) – Pharmacognosie, compléments alimentaires, huiles essentielles, phytochimie, nutriments.

Mme Céline HUYNH-DELERME – Toxicologue à l'ANSM – Médicament destiné à l'homme à base de plantes et homéopathique, toxicologue

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – Toxicologie, écotoxicologie, évaluation quantitative des risques sanitaires, valeurs toxicologiques de référence, sécurité des aliments, résidus

Mme Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS – PU Emérite (Université de Bourgogne Franche-Comté) – Pharmacognosie, phytochimie extractive et structurale, phytothérapie, végétaux toxiques

Mme An LE – ANSM – Réglementation, qualité pharmaceutique, médecine traditionnelle

M. Ludovic LE HEGARAT – ANSES – Génotoxicité, toxicologie, hépatotoxicité, métabolisme, contaminants alimentaires

Mme Isabelle LUSSOT-KERVERN – Vétérinaire praticienne – Phytothérapie et aromathérapie

M. Serge MICHALET – MCU (Université Claude Bernard, Lyon I) – Phytochimie, substances naturelles, écologie chimique, écotoxicologie

M. Hervé POULIQUEN (vice président) – ONIRIS – Evaluation du risque toxique, toxicologie, produits chimiques, plantes et produits à base de plantes

Mme Céline RIVIERE – MCU (Université de Lille) – Pharmacognosie, métabolites secondaires, plantes alimentaires et médicinales, ethnopharmacologie

Mme Sophie SIMAR MENTIERES – Institut Pasteur de Lille –Génotoxicologie, mutagenèse, évaluation du danger, plantes

Mme Florence SOUARD– MCU (Université Libre de Bruxelles) – Interaction plantes-médicaments

RAPPORTEUR DU GT PLANTES

Mme Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS – PU Emérite (Université de Bourgogne Franche-Comté) – Pharmacognosie, phytochimie extractive et structurale, phytothérapie, végétaux toxiques

GROUPE DE TRAVAIL « MATERIAUX ET AUXILIAIRES TECHNOLOGIQUES DANS LE DOMAINE DE L'ALIMENTATION ET DE L'EAU » (MATAE) (2022-2026)

Président

M. Nicolas CABATON – Chargé de Recherche INRAE – Toxicologie alimentaire, nutrition

Vice-présidents

M. Ronan CARIOU – Chargé de Recherche – Chimie analytique (jusqu'au 26/02/2024)

M. Jean BARON – Docteur en sciences – Qualité de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau, matériaux au contact de l'eau (organiques, métalliques, minéraux et liants hydrauliques), normes et réglementations MCDE communautaires et internationales

Membres

M. Sébastien ANTHERIEU – Docteur en science – Toxicologie générale, toxicologie réglementaire, génotoxicité, évaluation des risques

M. Claude ATGIE – Professeur – Toxicologie alimentaire, nutrition

Mme Christelle AUTUGELLE (WEBER) – Ingénieur – Essais de migration, méthodes d'analyse, connaissance des formulations des matériaux et listes positives, normes et réglementations des MCDE et MCDA communautaires et internationales

Mme Emilie BAILLY – Responsable Technique – Essais de migration, méthodes d'analyse, connaissance des formulations des matériaux et listes positives, normes et réglementations des MCDE communautaires et internationales

M. Jean BARON – Docteur en sciences – Qualité de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau, matériaux au contact de l'eau (organiques, métalliques, minéraux et liants hydrauliques), normes et réglementations MCDE communautaires et internationales

M. Jalloul BOUJILA – Maître de conférences – Chimie analytique, valorisation substances naturelles

M. Auguste BRUCHET – Retraité – Chimie analytique, qualité de l'eau, micropolluants organiques, matériaux au contact de l'eau

Mme Marie-Christine CHAGNON – Professeur – Toxicologie alimentaire, matériaux au contact des denrées alimentaires

Mme Véronique COMA – Maître de conférences – Technologie alimentaire, matériaux d'emballage actifs et intelligents

M. Pascal DEGRAEVE – Professeur – Chimie des aliments, procédés de fabrication des aliments

M. Luc FILLAUDEAU – Directeur de Recherche INRAE – Génie des procédés alimentaires et biotechnologiques

M. Michel LINDER – Professeur – Procédés industriels, lipides et corps gras, procédés enzymatiques, nanovectorisation, qualité et sécurité alimentaire

M. Stéphane PEYRON – Enseignant-Chercheur – Matériaux au contact des aliments, migration, évaluation de l'exposition, transferts de matière

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences – Toxicologie génétique

M. Philippe SAILLARD – Ingénieur – Chimie matériaux au contact des denrées alimentaires

Mme Claire TENDERO – Enseignant Chercheur – Chimie, matériaux, traitements de surface, revêtements, adhésion microbienne

M. François ZUBER – Directeur scientifique – procédés de transformation et préservation des denrées

RAPPORTEURS DU GT « MATAE »

M. Sébastien ANTHERIEU – Docteur en science – Toxicologie générale, toxicologie réglementaire, génotoxicité, évaluation des risques

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences – Toxicologie génétique

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux sur l'établissement de la valeur toxicologique de référence ont été réalisés et adoptés par le CES suivant :

- Comité d'experts spécialisé Nutrition Humaine – 2022-2026

Présidente

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

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, Inrae) – Spécialités : Allergie alimentaire, immunologie, périnatalité, analyses métabolomiques, gestion du risque allergique

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

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle, nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, maladies chroniques non transmissibles, environnement, estimation et évaluation des expositions.

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

Mme Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité

M. Patrick BOREL – DR (Inrae, UMR C2VN) – Spécialités : Biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

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

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Université de Montpellier, Inrae, UMR 866 DMEM Dynamique Musculaire et Métabolisme, Equipe Endocrinologie Mitochondriale et Nutrition) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – PU (Université de Picardie Jules Verne, Ineris UMR I-01 INERIS) – Spécialités : Gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES – MCU (Université de Nîmes, UPR APSY-v) – Spécialités : Activité physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU (Université de Bourgogne, Inserm U1028- CNRS UMR5292) – Spécialités : méthodologies des études de consommation, méthodologies des études cliniques, comportement et consommations alimentaires, biostatistiques

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

M. Nathanael LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP Saint-Antoine, Inserm-UPMC, UMR-S1136) – Spécialités : épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyses, santé publique, biostatistique

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

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

M. Thomas MOUILLOT – MCU-PH (Université de Bourgogne, CHU François Mitterand) – Spécialités : Nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : Recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique, exercice

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – PU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Olivier STEICHEN – PU-PH (Faculté Sorbonne Université, Hôpital de Tenon) – Spécialités : nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études cliniques d'intervention

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

■ CES « Valeurs sanitaires de référence » – 2021-2024

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS – Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire – Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux – Pharmacien neurobiologiste – Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie – biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Fernando AGUILAR – Chef de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à l'alimentation (jusqu'en décembre 2023)

Mme Fanny HURET – Cheffe de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (jusqu'en mars 2024)

M. Aurélien MONDIER CASINI – Chargé de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (jusqu'en mars 2024)

Mme Anne MORISE – Chargée de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (à partir de mars 2024)

Contribution scientifique

Mme Morgane CHAMPION – Chargée de projet scientifique et technique – Unité Méthode et expertise

M. Aymeric DOPTER – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Ariane DUFOUR – Cheffe de projet scientifique et technique – Unité Méthode et expertise

Mme Pauline GUILLOU – Chargée de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques

Mme Fanny HURET – Cheffe de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des valeurs de référence et des risques des substances chimiques – Direction de l'évaluation des risques

M. Aurélien MONDIER-CASINI – Chargé de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (jusqu'en mars 2024)

Mme Anne MORISE – Chargée de projet scientifique et technique – Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (à partir de mars 2024)

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT – Direction de l'évaluation des risques

Mme Chakila MOUHAMED – Direction de l'évaluation des risques

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)

« Données de compositions de thés et infusions vendus en France et susceptibles de contenir de la réglisse »; M. Julien ZANATTA – FranceAgriMer

« Dosage en acide glycyrrhizique des denrées alimentaires contenant de la réglisse » ; MM Jean-Pierre YIM, Fabrice ARELLA, David REGNARD, Pascal OLLAGNIER, Vincent BRUNEAU, Benjamin VILLANI et Mmes Sophie ROSSET, Yvonne DELAPORETE – Service Commun des laboratoires

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	13
Liste des tableaux	14
Liste des figures.....	16
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	17
1.1 Contexte et objet de la saisine	17
1.2 Modalités de traitement et organisation	18
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts	19
2 La réglisse.....	20
2.1 <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	20
2.2 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. ex DC. et <i>Glycyrrhiza inflata</i> Batalin.....	21
3 Composition chimique de la racine de réglisse	22
3.1 Saponosides triterpéniques	22
3.2 Flavonoïdes et autres composés phénoliques	23
3.2.1 Flavonoïdes majoritaires communs aux trois espèces <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Glycyrrhiza uralensis</i> et <i>Glycyrrhiza inflata</i>	24
3.2.2 Flavonoïdes spécifiques d'espèces.....	24
3.2.3 Autres composés phénoliques	25
3.3 Composés volatils.....	25
3.3.1 Huile essentielle de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	25
3.3.2 Huile essentielle de <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	26
3.4 Différenciation des espèces selon l'analyse qualitative des constituants	27
3.5 Quantification des acides glycyrrhizique et glycyrrhétique de la réglisse.....	27
4 Statuts et usages de la réglisse et de l'acide glycyrrhizique.....	32
4.1 Statuts et usages alimentaires	32
4.1.1 La réglisse dans les aliments courants	32
4.1.2 La réglisse dans les compléments alimentaires	34
4.2 Statut et usage médicinal de la réglisse.....	35
4.2.1 En France et au niveau européen.....	35
4.2.2 En dehors du périmètre de l'Union européenne.....	37
5 Adultération	38
5.1 Autres plantes sources d'acide glycyrrhizique.....	38
5.2 Contamination par des mycotoxines	39
6 Données de pharmacocinétique de l'acide glycyrrhizique	40
6.1 Absorption	40

6.2	Distribution.....	42
6.3	Métabolisme, excrétion.....	43
7	Données toxicologiques de l'acide glycyrrhizique et du glycyrrhizate d'ammonium.....	45
7.1	Toxicité aiguë.....	45
7.2	Toxicité après administrations répétées.....	45
7.2.1	Etudes chez l'animal.....	45
7.2.2	Etudes chez l'Homme.....	49
7.3	Toxicité sur la reproduction et le développement.....	50
7.3.1	Etudes chez l'animal.....	50
7.3.2	Etudes chez l'Homme.....	52
7.4	Génotoxicité.....	52
7.5	Cancérogénicité.....	53
7.6	Mécanisme d'action.....	53
7.7	Recensement des VTR existantes.....	55
8	Construction d'une valeur de référence.....	57
8.1	Choix de l'effet critique.....	57
8.2	Choix de l'étude clé et du point de départ (PoD).....	58
8.3	Choix des facteurs d'incertitude.....	58
8.4	Proposition de la valeur.....	59
9	Effets indésirables liés à la consommation de réglisse.....	60
9.1	Cas issus du dispositif de nutrivi­gilance.....	60
9.1.1	Nature des effets indésirables, imputabilité et sévérité.....	60
9.1.2	Caractéristiques des consommateurs ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable.....	71
9.1.3	Durée de consommation et caractéristiques des compléments alimentaires ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable.....	71
9.2	Cas issus de la toxicovigilance.....	71
9.3	Cas issus de la pharmacovigilance.....	72
9.4	Cas recueillis par les vigilances étrangères.....	72
9.4.1	Organisation mondiale de la santé.....	72
9.4.2	Europe.....	72
9.4.3	Canada.....	72
9.4.4	Etats-Unis.....	73
9.5	Cas cliniques rapportés dans la littérature chez l'Homme.....	73
10	Les interactions de la réglisse et ses dérivés avec les médicaments.....	83

10.1	Interactions pharmacocinétiques	83
10.1.1	Données in vitro.....	83
10.1.2	Données chez l'animal.....	84
10.1.3	Données cliniques	84
10.2	Interactions pharmacodynamiques	86
10.2.1	Effets additifs sur l'hypokaliémie	86
10.2.2	Réglisse et médicaments antihypertenseurs.....	88
10.2.3	Réglisse et contraceptifs oraux.....	88
10.3	Conclusion sur les interactions médicamenteuses.....	88
11	Estimation du risque lié à l'exposition à l'acide glycyrrhizique dans les denrées alimentaires	90
11.1	Identifications des aliments pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique	90
11.2	Sélection des actes de consommations correspondant à des familles de produits Oqali 90	
11.3	Attribution d'une teneur en acide glycyrrhizique aux aliments identifiés	92
11.4	Identification des aliments et produits industriels consommés dans l'étude Inca3 pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique	93
11.5	Estimation de l'exposition à l'acide glycyrrhizique de la population française.....	94
11.5.1	Distribution de l'exposition à l'acide glycyrrhizique.....	94
11.5.2	Estimation des pourcentages de dépassement de la valeur de référence.....	95
11.5.3	Identification des aliments contribuant à l'exposition à l'acide glycyrrhizique	95
11.5.4	Description des individus exposés	97
11.6	Limites des résultats	98
12	Conclusion et recommandations du GT « Plantes »	99
13	Bibliographie.....	103
	Annexe 1 : Lettre de saisine	118
	Annexe 2 : Méthodes de recherche bibliographiques	120
	Annexe 3 : Comparaison des composés des trois espèces de <i>Glycyrrhiza</i>	122
	Annexe 4 : Spécifications dans la Pharmacopée européenne.....	124
	Annexe 5 : Interactions pharmacocinétiques.....	125
	Annexe 6. Description de l'étude Inca 3	129
	Annexe 7. Liste d'ingrédients des produits transformés contenant de la réglisse et/ou de l'acide glycyrrhizique.....	130

Sigles et abréviations

ADI	: Acceptable daily intake
AUC	: Area under the curve, aire sous la courbe
CAP	: Centres antipoison
CES	: Comité d'experts spécialisé
CI	: Concentration inhibitrice
CPG	: Chromatographie en phase gazeuse
DJA	: Dose journalière admissible
EMA	: European medicines agency
FI _A	: Facteur d'incertitude lié à la variabilité inter-espèce
FI _H	: Facteur d'incertitude lié à la variabilité interindividuelle
FI _{L/B}	: Facteur d'incertitude lié à l'effet choisi comme point de départ
FI _D	: Facteur d'incertitude lié à l'insuffisance des données
FTIR	: Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GC/MS	: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GT	: Groupe de travail
HPLC	: High performance liquid chromatography, chromatographie liquide haute performance
HPLC/HRMS	: Chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse haute résolution
INCA3	: Etude nationale de consommation alimentaire 3
LOAEL	: Lowest observed adverse effect level, dose minimale entraînant un effet néfaste observé
LOEL	: Lowest observed effect level, dose minimale entraînant un effet observé
NOAEL	: No observed adverse effect level, dose sans effet néfaste observé
IR	: Infra rouge
PCA	: Principal component analysis, analyse en composante principale
P-gp	: Glycoprotéine P
SCF	: Scientific Committee on Food
SIMCA	: Soft independent modelling of class analogy
SSR-HRM	: Méthode de biologie moléculaire intégrant l'analyse de fusion à haute résolution (HRM) au génotypage de marqueurs à répétition de séquence simple (SSR)
TLC	: Thin layer chromatography, chromatographie sur couche mince
UPLC/MS	: Chromatographie liquide ultraperformante couplée à la spectrométrie de masse
UV	: Ultra-violet
VTi	: Valeur toxicologique indicative
VTR	: Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Teneurs relatives des composés volatils dans les huiles essentielles des racines de <i>G. glabra</i> (d'après (Farag et Wessjohann 2012)).....	26
Tableau 2 : Teneurs en acides glycyrrhizique et glycyrrhétique dans la racine et dans des produits d'extractions de <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>G. uralensis</i> ou <i>G. inflata</i>	28
Tableau 3. Quantités maximales d'acide glycyrrhizique et de son sel d'ammonium autorisées dans différentes catégories alimentaires	33
Tableau 4 : Espèces de <i>Glycyrrhiza</i> autorisées dans les compléments alimentaire en Europe	34
Tableau 5 : DL ₅₀ de l'acide glycyrrhizique et de ses sels chez le rat et la souris (Isbrucker et Burdock, 2006).....	45
Tableau 6 : Résumé des études de toxicité subaiguë.....	46
Tableau 7 : Résumé des études de toxicité subchronique.....	48
Tableau 8 : Synthèse des études sur la reproduction et le développement	51
Tableau 9 : Synthèse des VTR et évaluation réalisée par différents organismes ou dans des publications scientifiques.....	56
Tableau 10 : Valeur toxicologique indicative élaborée pour l'acide glycyrrhizique et ses sels	59
Tableau 11 : Signalements de nutrivigilance (NV) de produits impliquant la réglisse ou l'acide glycyrrhizique	62
Tableau 12. Cas cliniques d'effets indésirables publiés dans la littérature	75
Tableau 13. Produits suivis par l'Oqali listant parmi ses ingrédients de la réglisse (sous différentes formes) ou de l'acide glycyrrhizique	91
Tableau 14 : Quantité maximale autorisée en acide glycyrrhizique par catégorie alimentaire réglementaire concernée par l'étude	93
Tableau 15 : Répartition des actes de consommations identifiées comme des aliments pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique dans l'ensemble de la base de consommation INCA3 selon deux scénarii d'exposition	93
Tableau 16 : Description de l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) de la population française totale, estimée à partir des données de consommation de l'étude INCA3 selon deux scénarii d'exposition	94
Tableau 17 : Description de l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) chez les seuls exposés, estimée à partir des données de consommation de l'étude INCA3 selon deux scénarii d'exposition	95
Tableau 18 : Pourcentage d'individus exposés et de dépassement de la VTi au sein de la population française, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon deux scénarii d'exposition	95
Tableau 19 : Contribution des groupes d'aliments de la nomenclature INCA3 à l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ et en %) chez les adultes selon deux scénarii d'exposition	96

Tableau 20 : Contribution des groupes d'aliments de la nomenclature INCA3 à l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ et en %) chez les enfants selon deux scénarii d'exposition	96
Tableau 21 : Caractéristiques des enfants exposés et non exposés à l'acide glycyrrhizique dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 selon deux scénarii d'exposition	97
Tableau 22 : Caractéristiques des adultes exposés et non exposés à l'acide glycyrrhizique dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 selon deux scénarii d'exposition	98
Tableau 23 : Composés communs aux trois espèces et spécifiques d'une ou de deux espèces (d'après Farag et al. (2012))	122
Tableau 24 : Exigences pour la réglisse dans la Pharmacopée européenne 11 ^e éd.....	124
Tableau 25 : Exigences pour les autres monographies de la réglisse et les produits qui en sont issus dans la Pharmacopée européenne 11 ^e éd.....	124
Tableau 26. Etudes expérimentales chez l'animal d'interactions pharmacocinétiques de médicaments administrés conjointement avec la réglisse et ses composés	125
Tableau 27 : Liste des 31 secteurs actuellement suivis par l'Oqali et effectifs de produits associés (avec ou sans liste d'ingrédients disponible) (données les plus récentes disponibles par secteur)	131

Liste des figures

Figure 1. Structure chimique de l'acide glycyrrhizique et de l'acide glycyrrhétique	23
Figure 2. Structures des flavonoïdes majoritaires de la réglisse	24
Figure 3 : Structure chimique du glabrol, de la glabridine et du glabrène.....	24
Figure 4. Structure chimique de la licochalcone A	25
Figure 5. Métabolisme de la glycyrrhizine (selon Isbrucker et Burdock 2006).....	41
Figure 6 : Devenir de l'acide glycyrrhizique administré par voie orale (Makino 2014)	44
Figure 7 : Mécanismes proposés pour expliquer : (a) le pseudohyperaldostérisme induit par la réglisse par l'inhibition de la 11 β -OHSD2, et (b) et les effets de la réglisse sur le système cardiovasculaire (Adapté de (Deutch <i>et al.</i> 2019)).....	54
Figure 8 : Répartition des effets indésirables en nutrivigilance pour les produits contenant de la réglisse et de l'acide glycyrrhizique en fonction de leur type et de leur imputabilité (les cas d'imputabilité exclue ou douteuse ne sont pas présentés).....	60
Figure 9 : Répartition des cas analysables de nutrivigilance en fonction de leur imputabilité et de leur sévérité.....	61

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte et objet de la saisine

La réglisse est une plante régulièrement retrouvée dans les compléments alimentaires, notamment pour ses propriétés digestives. L'un de ses constituants, l'acide glycyrrhizique (appelé également glycyrrhizine ou acide glycyrrhizinique), ainsi que son sel d'ammonium sont autorisés comme arômes alimentaires. Ils sont enregistrés respectivement sous les numéros FL 16.012 et FL 16.060 dans le cadre du règlement (CE) n°1334/2008¹ relatif aux arômes et aux ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes.

En 2003, le *Scientific Committee on Food* (SCF) de la Commission Européenne a estimé qu'une limite d'ingestion journalière d'acide glycyrrhizique et de son sel d'ammonium de 100 mg/j représente une protection suffisante pour la majorité de la population (SCF 2003). Le SCF note cependant que pour certains sous-groupes de la population, plus sensibles à l'acide glycyrrhizique, cette limite pourrait se montrer insuffisante.

La directive 2004/77/CE du 29 avril 2004² met en place des mesures d'étiquetage des confiseries et boissons contenant de l'acide glycyrrhizique ou son sel d'ammonium. Lorsque leur concentration dépasse 100 mg/kg ou 10 mg/L, l'étiquetage doit faire mention de la présence de réglisse, sauf si le terme « réglisse » figure déjà dans la liste des ingrédients. Dans le cas où leur concentration dépasserait 4 g/kg ou 50 mg/L (300 mg/L pour les boissons contenant plus de 1,2 % d'alcool), l'étiquetage doit faire apparaître la mention « contient de la réglisse / les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive ».

Ces deux substances ont fait l'objet d'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments, (Efsa), en 2008 et en 2015 dans le cadre de la réglementation des arômes sans définir de dose journalière admissible (DJA) (Efsa 2008, 2015).

L'utilisation de plantes dans les compléments alimentaires est encadrée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006³ et par l'arrêté du 24 juin 2014⁴ ci-après dénommé « Arrêté plantes ».

L'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi fixe une limite maximale de consommation journalière à 100 mg d'acide glycyrrhizique et impose que l'étiquetage mentionne au consommateur de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de la réglisse pendant plus de 6 semaines sans avis médical. L'étiquetage doit également déconseiller l'emploi chez les enfants. Cette liste de plantes a été consolidée et

¹ Règlement d'exécution (UE) N°872/2012 de la Commission du 1^{er} Octobre 2021

² Directive Européenne n°2004-77 du 29 avril 2004 modifiant la directive 94/54/CE en ce qui concerne l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de l'acide glycyrrhizinique et son sel d'ammonium

³ Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

⁴ Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées en France dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

publiée par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en janvier 2019⁵.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs cas d'effets indésirables liés à une surconsommation ou un mésusage de produits alimentaires (boissons, compléments alimentaires) contenant de l'acide glycyrrhizique ont été reçus par le dispositif de Nutrivigilance. Ceci a conduit l'Anses à lancer une étude observationnelle rétrospective des cas d'intoxication à l'acide glycyrrhizique présent dans les denrées alimentaires recensés par les centres antipoison (CAP) (Anses 2022).

L'Anses s'est ensuite autosaisie pour mener plus largement une évaluation des risques liés à la consommation de réglisse et de ses principaux constituants. Ainsi, le présent rapport vise à réévaluer la dose maximale journalière d'acide glycyrrhizique dans les compléments alimentaires, au regard de l'exposition de la population française aux autres denrées alimentaires en contenant et de préciser les recommandations et les restrictions d'utilisation permettant de garantir la sécurité d'emploi des préparations à base de réglisse.

1.2 Modalités de traitement et organisation

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) Plantes. Ce GT s'inscrit dans le cadre des missions du CES « Nutrition humaine » auquel il est rattaché, en lui fournissant un appui scientifique spécifique dans le domaine de la pharmacognosie.

L'évaluation toxicologique a été confiée au GT Matériaux Auxiliaires et Technologiques dans le domaine de l'Alimentation et de l'Eau (MATAE) qui s'est réuni pour discuter de ces aspects le 16 mars 2023. Sur la base de ces travaux, la construction d'une valeur toxicologique de référence a été réalisée et validée par le CES Valeurs sanitaires de référence (VSR) à la séance des 14 et 15 mars 2024.

L'unité observatoire des aliments (UOA) de la Direction de l'évaluation des risques (DER) de l'Anses a été sollicitée (2022-ASTDER-16) afin de fournir des données concernant la présence de réglisse au sein des produits transformés disponibles sur le marché français.

L'unité méthodologie et études (UME) de la DER de l'Anses a été sollicitée afin d'évaluer l'exposition à la réglisse de la population vivant en France, à partir des données issues de la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3).

Le dispositif de Nutrivigilance de l'Anses a été sollicité afin d'analyser les signalements qui lui ont été fait d'effets indésirables suspectés d'être provoqués par la consommation de compléments alimentaires contenant de la réglisse. Les signalements transmis par l'ANSM dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance, les signalements transmis par la Direction Alerte et Veille Sanitaires de l'Anses (DAVS), ainsi que les informations des agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis ont également été analysés.

Les travaux et conclusions du GT Plantes se sont appuyés sur les rapports d'un expert du GT « Plantes » pour les données sur la plante, sa composition, les risques d'interactions médicamenteuses et de deux experts du GT MATAE pour les aspects toxicologiques, ainsi que sur le travail du CES VSR pour l'établissement d'une valeur toxicologique de référence.

⁵ Liste de la DGCCRF des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf.

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 (janvier 2024) »

1.3 Prévention des risques de conflits 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'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 La réglisse

Les recherches bibliographiques menées sont décrites en Annexe 2.

La réglisse est une plante appartenant au genre *Glycyrrhiza* Tourn. ex L. et à la famille des Fabaceae. Les plantes du genre *Glycyrrhiza* sont des plantes herbacées ou des sous-arbrisseaux aux racines et rhizomes très développés. Ce genre compte 94 espèces dont 16 ont le statut de nom botanique accepté selon *World Flora Online/Plant List*⁶. Ce chiffre est en accord avec le nombre d'espèces acceptées selon Plant Of the World Online POWO/Royal Botanical Kew⁷.

Les trois espèces de réglisse souvent indistinctement utilisées dans les produits commerciaux d'usage alimentaire et médicinal sont :

- *Glycyrrhiza glabra* L., typiquement cultivée en Europe, appelée réglisse européenne ;
- *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.
- *Glycyrrhiza inflata* Batalin,

Ces deux dernières espèces utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise et connues sous le nom de réglisse chinoise (Rizzato *et al.* 2017).

Seules les deux espèces *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis* figurent sur les listes de l'« Arrêté plantes » (2014), de la DGCCRF (2019) établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires ainsi que sur le site Compl'Alim de la Direction générale de l'alimentation (DGAL) (voir partie 4).

2.1 *Glycyrrhiza glabra* L.

Le nom du genre *Glycyrrhiza* est dérivé des mots grecs *glykys* signifiant sucré et *rhiza* signifiant racines, tandis que le nom de l'espèce *glabra* fait référence aux enveloppes lisses (El-Saber Batiha *et al.* 2020).

Glycyrrhiza glabra L. est une espèce originaire du sud-ouest et du centre de l'Asie et de la région méditerranéenne. Elle est cultivée en Europe (Espagne, Italie, France) depuis le XVI^e siècle. De nos jours, elle est largement cultivée dans toute l'Europe, au Moyen Orient (Turquie, Iran, Egypte, Kazakhstan, Ouzbékistan...) et en Asie du Sud (Afghanistan, Inde et Pakistan) (Husain *et al.* 2021).

Glycyrrhiza glabra L. est le nom scientifique reconnu mais il possède 35 synonymes selon le site world flora online (WFO) (2024)⁵ et 29 selon POWO⁶.

Les principaux produits commerciaux de la réglisse sont représentés par les racines sous la forme de bâtons, d'extraits bruts de réglisse en blocs ou en poudre, par l'acide glycyrrhizique et par son sel d'ammonium. Ils proviennent majoritairement de variétés de *Glycyrrhiza glabra* (Isbrucker et Burdock 2006).

Il existe quatre variétés principales de *Glycyrrhiza glabra* (Fenwick, Lutonski et Nieman 1990; Wichtl et Anton 2003; Bruneton 2016) :

- *Glycyrrhiza glabra* L. var. *typica* L. rencontrée dans les régions méditerranéennes et dans le Caucase, est souvent appelée réglisse d'Espagne ou d'Italie;

⁶ <http://www.wfo-plantlist.org/taxon/wfo-4000015586-2024>

⁷ <https://powo.science.kew.org/>

- *Glycyrrhiza glabra* L. var. *violacea* (Boiss. & Noé) Boiss., la réglisse de Perse (d'Iran, de Turquie) et *Glycyrrhiza glabra* L. var. *pallida* Boiss. sont deux variétés que l'on rencontre à l'état sauvage dans les régions d'Iran et d'Irak.

Glycyrrhiza glabra L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Regel & Herder, appelée parfois *Glycyrrhiza glandulifera* Waldst. & Kit. (réglisse de Russie), rencontrée en Europe de l'Est et en Russie (Fenwick, Lutomski et Nieman 1990; Wichtl et Anton 2003; Bruneton 2016)

2.2 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC. et *Glycyrrhiza inflata* Batalin

La réglisse en provenance d'Orient est surtout fournie par *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC. (de nom commun *gan cao* en Chinois, réglisse de l'Oural, réglisse de Sibérie), originaire d'Asie centrale, de Chine et du Japon, et par *Glycyrrhiza inflata* Batalin (nom commun *zhang guo gan cao*), espèce largement cultivée en République populaire de Chine et en Mongolie, de nom commun réglisse de Chine (Bruneton 2016).

Selon WFO, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch ex DC. possède dix-huit synonymes. *Glycyrrhiza inflata* Batalin en possède cinq.

3 Composition chimique de la racine de réglisse

Le genre *Glycyrrhiza* est principalement caractérisé par la présence dans ses racines⁸ des saponines triterpéniques et des flavonoïdes (en particulier des isoflavonoïdes), pour lesquels une activité pharmacologique est rapportée (Cheng *et al.* 2021; Jiang *et al.* 2020; Q. Zhang et Ye 2009; Bruneton 2016). D'autres composés phénoliques ont été également retrouvés : coumarines, benzofuranes, stilbénoides, ainsi que des stérols (β -sitostérol, stigmastérol), des polysaccharides (environ 10 %) dont le glycyrrhizane et de l'amidon en quantité abondante (de 25 à 30 %), une forte proportion de sucres, dont du glucose (jusqu'à 4 %), du fructose, du maltose et du saccharose (de 2,4 à 6,5 %) (Bruneton 2016; Jiang *et al.* 2020) et divers composés volatils (Farang et Wessjohann 2012; Tang et Eisenbrand 1992).

3.1 Saponosides triterpéniques

Plus de 50 saponosides triterpéniques de type oléane ont été identifiés dans le genre *Glycyrrhiza*, dont l'acide glycyrrhizique également appelée acide glycyrrhizinique ou glycyrrhizine, constituant majoritaire des racines de *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza inflata*, présent sous forme de sels de potassium et de calcium (Rizzato *et al.* 2017; Zheng *et al.* 2010). Ce composé est reconnu comme un édulcorant efficace, 50 à 100 fois plus sucré que le sucre raffiné (Isbrucker et Burdock 2006, Anses 2022).

L'acide glycyrrhizique (N° CAS 1405-86-3, $C_{42}H_{62}O_{16}$) est composé d'une génine, l'acide glycyrrhétique, relié en C-3 par une liaison O-hétérosidique à deux molécules d'acide glucuronique. Il a pour nom nomenclatural selon l'*International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), CAS SciFinder, et PubChem : acide 3 β ,20 β -20-carboxy-11-oxo-30-noroléane-12- ϵ -3-yl-2-O- β -D-glucopyranuronosyl- α -D-glucopyranosiduronique.

L'acide glycyrrhizique est soluble dans l'eau à chaud, dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

L'acide glycyrrhizique est inscrit à la Pharmacopée européenne sous sa forme de sel d'ammonium, le glycyrrhizinate d'ammonium, dès la 8^e édition (monographie 01/2008, 1772). Ce composé est obtenu à partir de l'extrait de réglisse et utilisé comme substance aromatisante, (VKM 2018).

L'hydrolyse de l'acide glycyrrhizique libère deux molécules d'acide D-glucuronique et une génine, l'acide glycyrrhétique (acide 18 β -glycyrrhétique). Celui-ci est ainsi un acide carboxylique triterpénique à squelette oléane comportant un hydroxyle en 3, une cétone α,β -insaturée (11-oxo- $\Delta^{12,13}$), et une fonction carboxylique en 30 dont le nom nomenclatural est acide (3 β)-3-hydroxy-11-oxo-oléane-12- ϵ -30-oïque (N° CAS : 471-53-4, $C_{30}H_{46}O_4$). Ce composé est inscrit, sous sa Dénomination Commune Internationale (DCI) énoxolone, à la Pharmacopée européenne (10^e édition, monographie 01/2017, 1511 ; 11^e édition suppl 11.1, monographie 04/2023, 1511) dans laquelle il est défini comme étant l'acide 3 β -hydroxy-11-oxooléane-12- ϵ -30-oïque (acide glycyrrhétinique).

Les structures chimiques de l'acide glycyrrhizique et de son aglycone, l'acide glycyrrhétique sont présentées dans la Figure 1.

⁸ On entend par racine : racine et rhizome

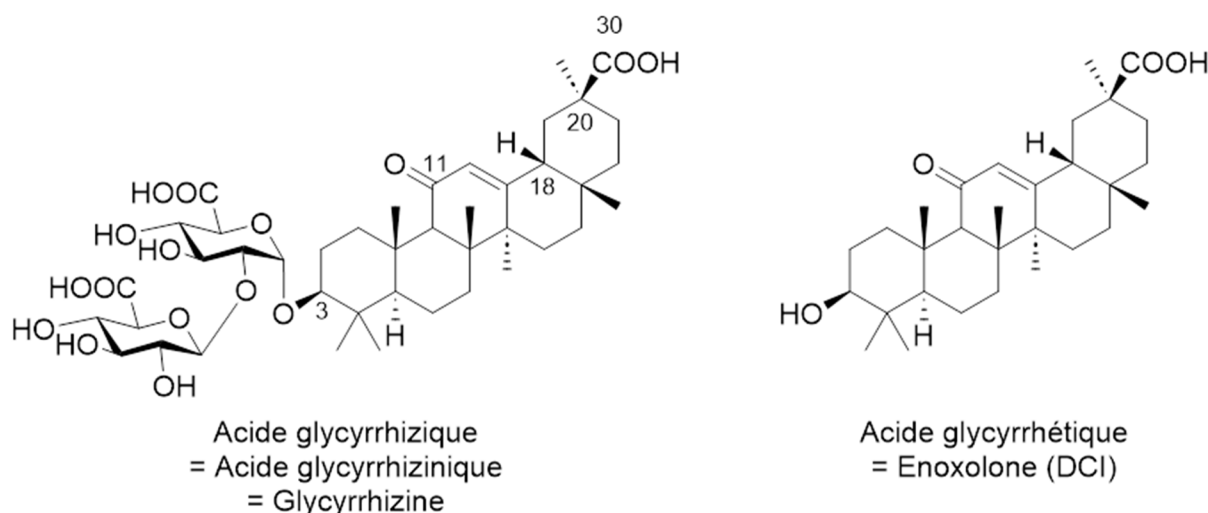


Figure 1. Structure chimique de l'acide glycyrrhizique et de l'acide glycyrrhétique

La concentration d'acide glycyrrhizique dans la racine des 3 espèces considérées varie de 2 à 15 % (m/m, poids sec), et peut atteindre un maximum de 20 % dans certains échantillons selon l'espèce végétale, les conditions de culture, le climat, la saison, l'origine géographique. Le procédé d'extraction de l'échantillon lors des dosages a, d'autre part, une influence sur les teneurs mesurées (Fenwick, Lutomski et Nieman 1990; Alsaadi *et al.* 2020; H. Hayashi *et al.* 2016; Husain *et al.* 2021; Lauren *et al.* 2001; Montoro *et al.* 2011; Rizzato *et al.* 2017; Sabbioni *et al.* 2006; Spinks et Fenwick 1990; Tao *et al.* 2013; F. Yang *et al.* 2020; R. Yang *et al.* 2018; Barceloux 2008).

L'acide 18 β -glycyrrhétique est présent à des concentrations beaucoup plus faibles que l'acide glycyrrhizique, de l'ordre de 0,1 à 1,6 % (Sabbioni *et al.* 2005). Des traces de l'énantiomère 18 α , l'acide 18 α -glycyrrhétique (teneur inférieure à 0,7 %) sont également présentes dans les racines de réglisse mais ce produit est dépourvu d'activité pharmacologique.

D'autres triterpènes minoritaires sont également présents, parmi lesquels l'acide liquiritique, le glabrolide, l'isoglabrolide et le glycyrrhétol (Tang et Eisenbrand 1992, 2011).

D'autres saponosides triterpéniques apparentés sont présents, en faibles concentrations (24-hydroxyglycyrrhizine, sojasaponines I et II) ainsi que des hétérosides dérivant d'autres aglycones (acide 18 α -hydroxyglycyrrhétinique ou acide glabrinique, acide 28-hydroxyglycyrrhétinique) (Tang et Eisenbrand 1992, 2011; Wichtl et Anton 2003).

3.2 Flavonoïdes et autres composés phénoliques

Les flavonoïdes sont des pigments ubiquitaires chez les végétaux terrestres. Ils sont responsables de la couleur jaune de la racine et représentent 0,65 à 2 % de la drogue sèche⁹ (Bruneton 2016; Wichtl et Anton 2003).

⁹Une drogue végétale est une partie de plante, ou plus rarement la plante entière, portant les propriétés médicamenteuses (Pharmacopée européenne, Monographie générale *Drogues végétales* (1433)). Dans ce cas, il s'agit de la racine.

De très nombreux flavonoïdes, souvent prénylés, ont été isolés à partir des différentes espèces de *Glycyrrhiza*. Ils appartiennent aux classes des flavanones et dihydroflavonols, chalcones, flavones, isoflavonoïdes (isoflavones, isoflavanes, isoflavènes). Parmi ceux-ci, les flavanones et chalcones sont les types structuraux les plus fréquemment décrits.

3.2.1 Flavonoïdes majoritaires communs aux trois espèces *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis* et *Glycyrrhiza inflata*

Les composés majoritaires communs aux trois espèces existent sous forme de paires d'isomères flavanone et chalcone : liquiritoside (ou liquiritine), isoliquiritoside (ou isoliquiritine) et leur génine respective (liquiritigénine, isoliquiritigénine). Leurs structures sont représentées dans la Figure 2.

Leurs concentrations varient de 0,028 à 2 % (R. Yang *et al.* 2018).

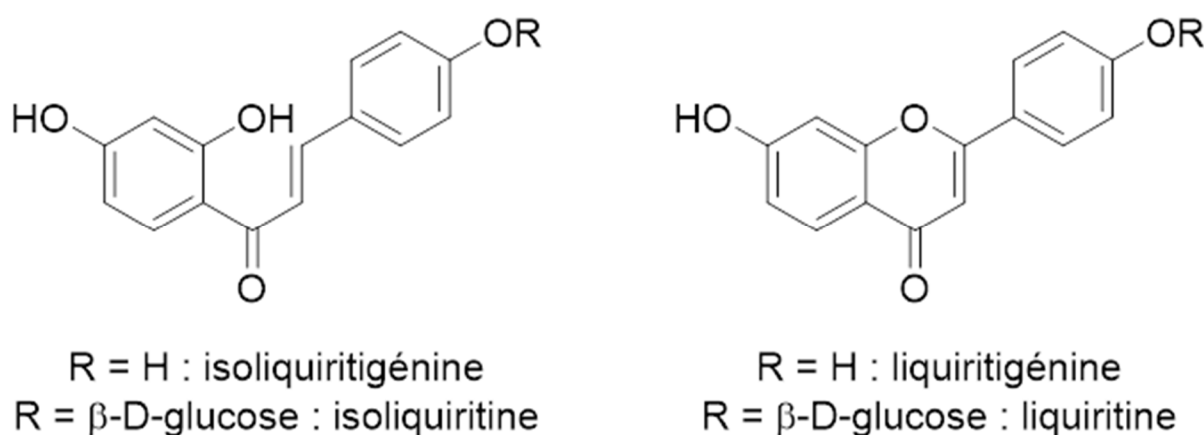


Figure 2. Structures des flavonoïdes majoritaires de la réglisse

Il existe une paire d'isomères hétérosidiques, les apiosides de liquiritine et d'isoliquiritine, lorsque le glucose est substitué par un sucre supplémentaire, l'apiose, ainsi que la liquiritine rhamnoside lorsque le glucose est substitué par un rhamnose supplémentaire.

3.2.2 Flavonoïdes spécifiques d'espèces

D'autres flavonoïdes sont considérés comme des composés spécifiques d'espèces. Ainsi, le glabrol (flavanone), le 3 OH-glabrol (dihydroflavonol), la glabridine (isoflavane) et le glabrène (isoflavène) sont présents uniquement dans *Glycyrrhiza glabra* (Q. Zhang et Ye 2009). Leurs structures sont représentées dans la Figure 3.

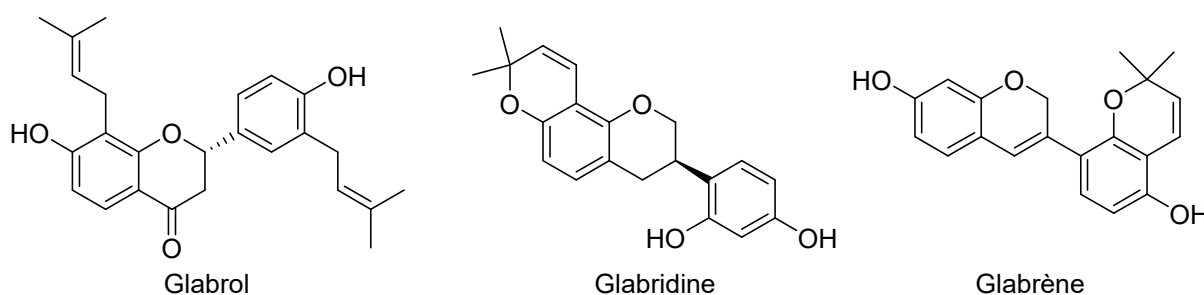


Figure 3 : Structure chimique du glabrol, de la glabridine et du glabrène

Les licochalcones A, C et D sont présentes uniquement dans *Glycyrrhiza inflata* (Avula *et al.* 2022; Farag, Porzel et Wessjohann 2012; Kondo *et al.* 2007; Q. Zhang et Ye 2009). La structure de la licochalcone A est représentée dans la Figure 4.

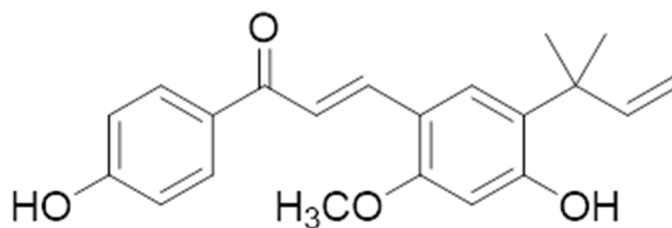


Figure 4. Structure chimique de la licochalcone A

Des coumestanes sont également présents.

3.2.3 Autres composés phénoliques

Des coumarines, des benzofuranes et des stilbénoides ont été isolés d'espèces de *Glycyrrhiza* (Asl et Hosseinzadeh 2008; Q. Zhang et Ye 2009).

La glycycomarine (ou glycocoumarine) est une arylcoumarine uniquement présente chez *Glycyrrhiza uralensis* (Kondo *et al.* 2007).

D'autres coumarines sont présentes dans *Glycyrrhiza glabra* comme la liqucoumarine, l'herniarine, l'umbelliférone, la glycyrine, la licofuranocoumarine, la licopyranocoumarine, et la glabrocoumarine. Cette espèce contient aussi des stilbénoides furaniques prénylés (glabrocoumarones A et B) (Asl et Hosseinzadeh 2008).

Dans les études d'identification et d'authentification de matières premières et de produits finis, les métabolites les plus fréquemment utilisés comme marqueurs spécifiques d'espèces sont la glabridine, la glycycomarine et la licochalcone A (Husain *et al.* 2021).

3.3 Composés volatils

Les racines de réglisse sont principalement constituées de composés non volatils. Cependant, elles contiennent aussi de nombreux composés volatils (de 0,04 à 0,06 % de la drogue) qui contribuent aux propriétés olfactives et gustatives de la réglisse (Asl et Hosseinzadeh 2008; Farag et Wessjohann 2012; Tang et Eisenbrand 1992; Fenwick, Lutomski et Nieman 1990). Il existe une variation importante de composition des substances volatiles des espèces de *Glycyrrhiza* qui peut être due au génotype, à la variété, à l'origine géographique, aux conditions de stockage. Les procédés d'extraction et d'analyse ont d'autre part une influence sur les compositions décrites (Fenwick, Lutomski et Nieman 1990; Frattini *et al.* 1977).

3.3.1 Huile essentielle de *Glycyrrhiza glabra*

Une étude a analysé trois échantillons de *Glycyrrhiza glabra* d'origines géographiques différentes (Egypte, Afghanistan, Syrie), un échantillon de *Glycyrrhiza inflata* et deux échantillons de *Glycyrrhiza echinata* -soumis à une extraction par distillation à la vapeur.

L'analyse des constituants par GC/MS avec comparaison chimiométrique des profils a montré que *Glycyrrhiza glabra* contient majoritairement des aldéhydes (17 à 30 %) et des alcools (3 à 10 %) et que les phénols, incluant les dérivés phénoliques isopréniques, sont les composés majoritaires parmi les constituants volatils de *Glycyrrhiza glabra* (23 à 58 %). Une différence qualitative existe entre les lots provenant de différents pays. La présence exclusive de thymol et de carvacrol dans *Glycyrrhiza glabra* suggère que ces composés pourraient servir de marqueurs chimiotaxonomiques (Farag et Wessjohann 2012).

Les composés volatils caractérisés et quantifiés par GC-FID dans les 3 échantillons de *Glycyrrhiza glabra* figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Teneurs relatives des composés volatils dans les huiles essentielles des racines de *G. glabra* (d'après (Farag et Wessjohann 2012))

Composé	Teneur	Composé	Teneur
5 Méthyl-furfural	3,6 % à 10,4 %	Eugénol	7,5 % à 9,4 %
4-(E)-Décénal	2,8 % à 5,4 %	γ -Nonalactone	1,8 % à 7,4 %
Aldéhyde cuminique	1,8 % à 4,7 %	Méthyl-eugénol	0,2 % à 3,8 %
Carvone	0,2 % à 3,1 %	β -Caryophyllène	0,5 % à 1,1 %
Pipéritone	7,2 % à 13,1 %	Alcools totaux	0,5 % à 9,1 %
(E)-Cinnamaldéhyde	3,6 % à 6,2 %	Aldéhydes totaux	17,2 % à 30 %
Thymol	5,5 % à 27,2 %	Ethers/époxydes totaux	6,5 % à 11,4 %
Carvacrol	1,4 % à 11,1 %	Cétones totales	10,3 % à 13,3 %
<i>p</i> -Vinyl guaiacol	8,5 % à 9,5 %	Phénols totaux	23,4 % à 58,5 %

D'autres composés comme l' α -terpinéol, le terpinèn-4-ol, l'oxyde de β -caryophyllène, le *p*-cymèn-3-ol, l'oxyde de (*E*)-linalol, le méthyl-chavicol (estragole), le (*E*)-anéthole, le lavandulophényl-éthanol, le guaiacol et le *cis*-2-pinanol n'ont été caractérisés que dans un ou deux échantillons de provenance différente (Farag et Wessjohann 2012). Le méthyl-chavicol présent uniquement dans l'échantillon de Syrie (2,4 % de l'huile essentielle) figure dans le compendium de l'Efsa comme substance de *Glycyrrhiza glabra* potentiellement préoccupante (Efsa 2012).

Une étude japonaise montre la présence de plus de cent cinquante composants dans l'huile essentielle de racines de réglisse obtenue par entraînement à la vapeur d'eau (Kameoka et Nasai 1987). Quatre-vingt-deux composés ont été identifiés, parmi lesquels l'acide hexanoïque (acide caproïque) qui est majoritaire (32 %). La fraction possédant les meilleures caractéristiques aromatiques contient l'estragole, l'anéthole, l'eugénol, l'indole, la γ -nonalactone et l'alcool cuminique (Fenwick, Lutomski et Nieman 1990).

3.3.2 Huile essentielle de *Glycyrrhiza uralensis*

L'analyse de la fraction volatile d'un extrait aqueux à froid de racines de *Glycyrrhiza uralensis* a montré la présence de 127 composés, avec des monoterpènes majoritaires (menthol, *p*-

cymène-8-ol, pulégone, 4-terpinéol, hydrate de *trans*-sabinène, linalol) et des composés moins usuels (hexanal, γ -nonalactone, 2 méthyl-butanol, (*E*)-2-hexénal, hexanol, 3-octen-2-one, furfural, 2-acétylpyrrole, guaiacol, vanilline, pyrazines, pyrroles). Les composés furaniques ou azotés pourraient être artéfactuels, d'après les auteurs (Tanaka et al. 2008).

Ainsi, hormis l'acide glycyrrhizique, les autres constituants de la réglisse n'ont pas été identifiés comme composés à risque aux doses présentes dans les racines de réglisse.

3.4 Différenciation des espèces selon l'analyse qualitative des constituants

Les racines et les rhizomes de la réglisse (genre *Glycyrrhiza* Tourn. ex L.) sont commercialisés, après transformation, dans la production de confiseries ou comme agents édulcorants et aromatisants dans les industries alimentaires, celles du tabac et de la bière ainsi que comme médicaments à base de plantes destinés à l'automédication. Les fabricants ne précisent souvent pas le nom de l'espèce utilisée dans la fabrication de ces produits. Ainsi *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza inflata* et *Glycyrrhiza uralensis* sont les espèces de réglisse les plus communément utilisées, souvent de façon indistincte, pour différentes productions (Rizzato et al. 2017). De même, les Pharmacopées chinoise et européenne ne distinguent pas les trois espèces (M. Yan et al. 2013).

Afin de réaliser l'analyse qualitative et parfois quantitative de la réglisse, les études analytiques récentes sont fondées sur des méthodes chromatographiques et spectroscopiques (HPLC, TLC, GC, et GC/MS, LC/MS, HPLC/HRMS, UPLC/MS, électrophorèse capillaire, IR, UV, diffraction de rayons X). Elles permettent de différencier les espèces principales *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza inflata* en fonction de la présence de certains métabolites (Y. Zhang et al. 2019; Shang et al. 2022; Tao et al. 2013; Farag, Porzel et Wessjohann 2012; B. Li et al. 2014; Liao et al. 2012; Y.J. Li et al. 2011; Rizzato et al. 2017). Les composés communs aux trois espèces ainsi que les composés spécifiques d'une ou de deux espèces sont décrits dans le Tableau 23 en Annexe 3.

3.5 Quantification des acides glycyrrhizique et glycyrrhétique de la réglisse

L'acide glycyrrhizique, constituant principal des trois espèces, est présent à des concentrations variables dans les racines allant, pour la plupart des échantillons, de 2 à 15 % en moyenne avec un maximum de 20 % (m/m, poids sec) (voir 3.1). Cette variabilité des concentrations peut influencer la valeur commerciale et la qualité des produits dérivés.

Le résumé des teneurs d'acide glycyrrhizique et des principaux composés contenus dans les racines et les produits d'extractions de *Glycyrrhiza glabra* rencontrées dans la littérature est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Teneurs en acides glycyrrhizique et glycyrrhétique dans la racine et dans des produits d'extractions de *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis* ou *Glycyrrhiza inflata*

Composé	Nature du produit analysé (racine ou produits d'extractions) ¹⁰	Origine géographique des échantillons	Nombre d'échantillon	% m/m du produit d'extraction ou concentration en g/L pour les liquides	Méthode d'extraction (si connue)	Référence
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Données FDA	N.C.	11,8	N.C.	(Fenwick, Lutomski et Nieman 1990)
		Chine	8	2,1 - 7,6		
		« Perse »	N.C.	3,4		
		Syrie	N.C.	6,0		
		Espagne	N.C.	5,8		
	Bloc d'extrait de réglisse	Données FDA	N.C.	19,5		
		Italie, Espagne, Israël	N.C.	7 - 17		
		Turquie, USA, Syrie, Chine, ex-URSS	N.C.	11 - 39		
	Poudre d'extrait	Données FDA	N.C.	23,7	Macération, extraction à l'eau bouillante et concentration	
Orient		2	2,9 et 8,7			
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Russie, Iran, Chine, Turquie, Afghanistan	6	2,22 - 3,23	Soxhlet, MeOH 80 % 40h puis 24 h	(Spinks et Fenwick 1990)
	Bloc d'extrait de réglisse	source commerciale	4	4,44 - 9,81	H ₂ O, agitation, filtration	
	Poudre d'extrait	source commerciale	4	7,94 - 11,27	H ₂ O, agitation, filtration	
	Confiseries	Royaume Uni	18	0,02 - 0,78	N.C.	
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Chine	60	3,46±0,08	Ultra-sons, MeOH 50 %, 30 min	(R. Yang <i>et al.</i> 2018)
Acide glycyrrhizique	Racine de <i>G. uralensis</i>	Chine	60	4,05±2,90	Ultra-sons, MeOH	(Shang <i>et al.</i> 2022)
	Racine de <i>G. glabra</i>	Chine	5	4,05±2,64	Ultra-sons, MeOH 50 %, 25°C, 30 min	
	Racine de <i>G. inflata</i>	Chine	11	4,92±1,55	Ultra-sons, MeOH 50 %, 25°C, 30 min	
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Egypte, Syrie, Afghanistan	3	1,70±0,2 - 2,40±0,5	MeOH 100 %, vortex, centrifugation	(Farag, Porzel et Wessjohann 2012)

¹⁰ L'espèce n'est pas précisée par les auteurs

Composé	Nature du produit analysé (racine ou produits d'extractions) ¹⁰	Origine géographique des échantillons	Nombre d'échantillon	% m/m du produit d'extraction ou concentration en g/L pour les liquides	Méthode d'extraction (si connue)	Référence
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Tadjikistan	15	3,74±1,67 - 7,02±2,66	Extraction au MeOH 80 %, 60°C, 2 h	(H. Hayashi <i>et al.</i> 2016)
		Turquie	N.C.	1,10 - 8,0	N.C.	
		Espagne	N.C.	0,70 - 4,4	N.C.	
		Ouzbequistan	6	3,33 - 6,13	MeOH 80 %, 60°C, 2 h	
		Kazakhstan	2	2,14 - 2,16	MeOH 80 %, 60°C, 2 h	
		Cultivé au Japon, graines du Tadjikistan	10	0,75 - 1,82	MeOH 80 %, 60°C, 2 h	
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Italie, Ouzbekistan, Afghanistan, Syrie, Turquie	9	0,17±0,00 - 0,68±0,00	Soxhlet hexane, puis MeOH 60°C, 10 cycles	(Basar <i>et al.</i> 2014)
Acide glycyrrhizique	Racines séchées	Nouvelle Zélande	150	1,30 - 7,10	EtOH 20 %, infusion, 4 h, hydrolyse acide, analyse de l'acide glycyrrhétique par HPLC	(Lauren <i>et al.</i> 2001)
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Chine	140 (40 <i>G. uralensis</i> , 60 <i>G. glabra</i> , 40 <i>G. inflata</i>)	3,46±0,08	Ultra-sons, MeOH 50 %, 30 min	(R. Yang <i>et al.</i> 2018)
Acide glycyrrhizique	Racines	Italie	2	2,96 - 4,03	EtOH 50 %, 60°C, 25 min	(Sabbioni <i>et al.</i> 2006)al
	Confiserie	Italie	4	4,50 - 5,37	EtOH 50 % 60°C, 25 min	
Acide glycyrrhétique	Confiseries	Italie	4	n.d. - 0,13	EtOH 50 %, 60°C, 25 min	
	Racines	Italie	2	0,25	EtOH 50 %, 60°C, 25 min	
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Turquie, 10 localités	28	0,54±0,1 - 2,40±0,40	Ultra-sons, EtOH 50 %, 30 min	(Alsaadi <i>et al.</i> 2020)
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes	Chine	82 (<i>G glabra</i> : 12, <i>G inflata</i> : 11, <i>G uralensis</i> : 60)	1,9 - 7,04	MeOH 50 %, reflux, 110°C	(Tao <i>et al.</i> 2013)
Acide glycyrrhizique	Racines, Rhizomes de <i>G glabra</i>	Chine	5	5,32±0,21	Ultrasons, EtOH 50 %, 1 h	(Montoro <i>et al.</i> 2011)
		Turquie	5	3,34±0,18		
		Italie	5	5,19±0,12		
		Iran	5	3,22±0,10		
Acide glycyrrhizique	Confiseries	Danemark	145	0,19 <LOQ - 2,31	N.C.	(Ballin <i>et al.</i> 2023)

Composé	Nature du produit analysé (racine ou produits d'extractions) ¹⁰	Origine géographique des échantillons	Nombre d'échantillon	% m/m du produit d'extraction ou concentration en g/L pour les liquides	Méthode d'extraction (si connue)	Référence
	Glaces	Danemark	15	0,09 0,04 - 0,169	Ultrasons, acétate d'ammonium à 70 % 0,01 M) dans acétonitrile, 20°C, 60 min	
	Thé ou infusion	Danemark	59	0,13 g/L <LOQ - 1,20 g/L	Ultrasons, acétate d'ammonium à 70 % 0,01 M) dans acétonitrile, 20°C, 60 min	
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes de <i>G. uralensis</i>	Japon	100	2,11±0,90 0,46 - 4,67	N.C.	(Kojoma <i>et al.</i> 2011)
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes de <i>G. glabra</i>	Japon	1	1,26	MeOH 80 %, 60°C, 6 h	(H Hayashi <i>et al.</i> 2020)
	Racines, rhizomes de <i>G. uralensis</i>	Japon	1	3,27		
	Racines, rhizomes de <i>G. inflata</i>	Japon	1	2,49		
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes	Inde	N.C.	6,51	Extrait hydroalcoolique	(Pandit <i>et al.</i> 2011)
Acide glycyrrhizique	Capsules à la réglisse	Arabie Saoudite	10	11,4	Ultrasons, MeOH, 1 h	(Siddiqui <i>et al.</i> 2015)
Acide glycyrrhizique	Extrait	Inde	1	9,1	Extrait hydroalcoolique	(Gantait <i>et al.</i> 2010)
Acide glycyrrhizique	Racines en poudre, <i>G. uralensis</i>	Taiwan	20	0,12±0,005 - 4,07±0,20	MeOH 80 %, 60°C, 6 h	(Y.C. Wang et Yang 2007)
Acide 18 β-glycyrrhétique	Racine en poudre	Taiwan	20	0,001±0,00 - 0,01±0,00		
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes	Italie	N.C.	5,2	MeOH 50 %, 60°C, 25 min	(Sabbioni <i>et al.</i> 2005)
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes	Marché local en Inde	1	2,82 - 4,12	Extraction accélérée par solvant, ultra-sons, percolation	(D.K. Gupta <i>et al.</i> 2013)
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes	Marché local en Inde	1	0,11 - 0,19	Extraction accélérée par solvant, ultra-sons, percolation	
Acide glycyrrhizique	Racines en poudre	Syrie, Égypte, « Amérique », Pakistan, Inde, Palestine, Géorgie, Maroc	8	0,96 0,71 - 1,25	Ultrasons, H ₂ O, 40°C, 3 min	(Ahmad <i>et al.</i> 2022)
Acide glycyrrhizique	Racines en poudre	Pharmacies de 4 localités différentes en Chine	40	2,32±0,41 1,45 - 3,03	Ultrasons, H ₂ O, 40°C, 30 min	(Zhu <i>et al.</i> 2018)
Acide glycyrrhizique	Racines en poudre de <i>G. uralensis</i>	Sibérie du Sud	4	3,40±0,07 - 4,19±0,08	Ultrasons, EtOH 60°C (x2), 120 min	

Composé	Nature du produit analysé (racine ou produits d'extractions) ¹⁰	Origine géographique des échantillons	Nombre d'échantillon	% m/m du produit d'extraction ou concentration en g/L pour les liquides	Méthode d'extraction (si connue)	Référence
	Racines	Russie	5	1,96 ± 0,03 - 4,66 ± 0,09	Ultrasons, EtOH 50 %, 40°C, 30 min	(Olennikov, Zilfikarov et Vennos 2019)
	Sirop de réglisse		3	1,18±0,02 - 1,42±0,04 g/L	Dilution dans EtOH 96 % (1 : 1)	
	Mélanges multicomposants à base de plantes	Russie	10	0,12±0,00 - 1,11 ±0,02	Ultrasons, EtOH 50 %, 40°C, 30 min	
	Sirop multicomposants	Inde, Pakistan, Russie	5	<LOQ - 0,329±0,007 g/L	Dilution dans EtOH 96 % (1 : 1)	
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes	Iran	1	5,47	Extraction aqueuse, 100°C, 5 mL/min, 2 h	(Shabkhiz <i>et al.</i> 2016)
			1	2,87	Soxhlet, EtOH 60 % +ammoniaque à 25 %, 4 h	
			1	1,82	Ultrasons, ammoniaque à 25 % dans l'eau, 30 min	
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes de <i>G. glabra</i> et de <i>G. uralensis</i> selon la provenance	Pays de l'ancienne union soviétique et de la partie asiatique de la Russie	N.C.	2 - 24 %	Eau bouillante, puis précipitation de l'acide glycyrrhizique avec H ₂ SO ₄ à 5 %	(Baltina 2003)
Acide glycyrrhizique	Racines, rhizomes de <i>G. glabra</i>	Chine, Turkménistan, Kazakhstan, Ouzbékistan	36	4,75 3,72 - 6,35	Ultrasons, MeOH 80 %, 20 min	(F. Yang <i>et al.</i> 2020)
Acide glycyrrhizique	Pastis sans alcool	France	7	0,14 - 0,93 g/L	N.C.	(Bedock <i>et al.</i> 1985)
Acide glycyrrhizique	Produits de confiserie	Allemagne, Belgique, Royaume-Uni	N.C.	0,029 - 0,79	N.C.	(Størmer, Reistad et Alexander 1993b)
		Pays Bas	19	0,17 0,03 - 0,51		
	Gommes, thé à la réglisse, bonbons pour la gorge	Allemagne, Belgique, Royaume-Uni, USA	N.C.	1,5 - 4,7		
Acide glycyrrhizique	Infusions et mélanges de plantes	Marché des Pays Bas	33	0,13 0,02 - 0,450 g/L	N.C.	(Maas 2000)
	Boissons alcoolisées ou non	Marché des Pays Bas	20	n.d. - 0,42 g/L		

N.C. non connu ; n.d. non détectable (<LOD) ; LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification

4 Statuts et usages de la réglisse et de l'acide glycyrrhizique

La racine de réglisse fait l'objet d'un important commerce avec des utilisations étendues, notamment dans les industries du tabac, des cosmétiques, dans le domaine alimentaire et agroalimentaire (boissons, confiseries, aromatisation, compléments alimentaires...), dans le secteur pharmaceutique (phytothérapie, usage excipiendaire). En tant qu'ingrédient, elle est présente dans les produits sous de nombreuses formes telles que plante, racine, extrait de réglisse, acide glycyrrhizique purifié, de formes liquides et solides (Anses 2022).

4.1 Statuts et usages alimentaires

La réglisse est présente dans de nombreux aliments sous forme d'extraits comme additifs aromatisants, dans les bonbons et autres confiseries (bâton de réglisse, cachous, glaces...), dans les boissons alcoolisées à base d'extraits de réglisse (pastis, ouzo, raki) et non alcoolisées (pastis sans alcool, antésite® avec réglisse, sirop de réglisse, tisanes), et dans des compléments alimentaires.

4.1.1 La réglisse dans les aliments courants

Glycyrrhiza glabra est autorisée en alimentation depuis 2008, date à laquelle le décret n°2008-841¹¹ la fait sortir du monopole officinal. Elle figure également, dans la Pharmacopée française, sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement pouvant avoir également des usages alimentaires et condimentaires¹². Ce statut est valable pour les parties souterraines de *Glycyrrhiza glabra*, de *Glycyrrhiza uralensis* et de *Glycyrrhiza inflata* non transformées, en poudre et sous forme d'extrait aqueux.

L'acide glycyrrhizique figure sur la liste des additifs alimentaires dans la classe des édulcorants et exhausteurs de goût selon le *Codex alimentarius*¹³, adopté en 1989 et régulièrement révisé. Le *Codex alimentarius* définit un édulcorant comme un additif alimentaire, autre qu'un sucre mono ou di-saccharidique, qui confère un goût sucré à un aliment, et un exhausteur de goût comme un additif alimentaire qui améliore le goût ou l'odeur d'un aliment.

L'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium (l'acide glycyrrhizique ammoniacé), identifiés par le numéro E958, figurent également dans le répertoire communautaire des substances aromatisantes mis en place par la décision 1999/217/CE de la Commission du 23 février

¹¹ décret n°2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique

¹² [liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-janvier-2024.pdf \(sante.fr\)](#)

¹³ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/fr>

1999¹⁴. Des teneurs maximales sont fixées pour certaines catégories d'aliments par le règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission¹⁵ (Tableau 3)

Tableau 3. Quantités maximales d'acide glycyrrhizique et de son sel d'ammonium autorisées dans différentes catégories alimentaires

Catégorie réglementaire	Quantité réglementaire d'acide glycyrrhizique (mg/kg)	Quantité réglementaire d'acide glycyrrhizique ammoniacé (mg/kg)
Produits laitiers et succédanés	375	40
Produits de boulangerie	200	60
Viandes	25	-
Céréales et produits céréaliers		45
Glaces de consommation	375	90
Confiseries	1500	1500
Chewing-gums	5000	5000
Viandes	25	-
Poisson et produits de la pêche	20	300
Sucres, sirops, miel et édulcorants de table	-	100
Sels, épices, soupes, potages, sauces, salades et produits protéiques	-	50
Boissons non alcoolisées	50	200
Boissons alcoolisées, y compris les équivalents sans alcool et à faible teneur en alcool	550	200
Amuse-gueules salés prêts à consommer	-	150
Denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière au sens de la directive 2009/39/CE	-	60

Comme indiqué en introduction, le SCF a conclu, dans son avis du 4 avril 2003 concernant l'aide glycyrrhizique et son sel d'ammonium, qu'une limite supérieure d'ingestion régulière de 100 mg/j assure un niveau de protection suffisant pour la majorité de la population et qu'une consommation supérieure à cette limite pour ces deux molécules peut provoquer de l'hypertension (SCF 2003). Le comité a fait observer que pour certains sous-groupes de la population, notamment pour les personnes atteintes de pathologies liées à des troubles de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes, cette limite supérieure peut ne pas garantir une protection suffisante.

Dès lors, ces conclusions imposent un étiquetage avec des indications pour le consommateur sur la présence d'acide glycyrrhizique ou de son sel d'ammonium dans les confiseries et les boissons. Celui-ci est pris en compte dans la directive de la Commission européenne 2004/77/CE du 29 avril 2004 modifiant la directive 94/54/CE relative à l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant ces produits et dans le règlement n°1169/2011 relatif à l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires. La directive précise que la

¹⁴ Décision de la Commission du 23 février 1999 portant adoption d'un répertoire des substances aromatisantes utilisées dans ou sur les denrées alimentaires, établi en application du règlement (CE) N° 2232/96 du Parlement européen et du Conseil (*notifiée sous le numéro C(1999) 399*)

¹⁵ Règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission du 1^{er} octobre 2012 portant adoption de la liste de substances aromatisantes prévue par le règlement (CE) N°2232/96 du Parlement européen et du Conseil, introduction de ladite liste dans l'annexe I du règlement (CE) N°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil et abrogation du règlement (CE) N°1565/2000 de la Commission et de la décision 1999/217/CE de la Commission

mention « contient de la réglisse », doit être ajoutée pour les confiseries et boissons contenant de l'acide glycyrrhizique ou son sel d'ammonium, à une teneur totale supérieure ou égale à 100 mg/kg ou supérieure ou égale à 10 mg/L respectivement, sauf si le terme « réglisse » figure déjà dans la liste des ingrédients ou dans la dénomination du produit alimentaire. Lorsque ces produits présentent des teneurs élevées, supérieures ou égale à 4 g/kg pour les confiseries, supérieures ou égale à 50 mg/L pour les boissons sans alcool, ou supérieures ou égale à 300 mg/L pour les boissons contenant plus de 1,2 % d'alcool, la mention « contient de la réglisse - les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive » doit figurer sur l'étiquetage.

4.1.2 La réglisse dans les compléments alimentaires

Les espèces de *Glycyrrhiza* autorisées dans les compléments alimentaires en Europe sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Espèces de *Glycyrrhiza* autorisées dans les compléments alimentaire en Europe

	« Arrêté plantes », juin 2014 ¹⁶	Plantes éligibles à l'article 15 (DGCCRF, Déc. 2016) ¹⁷	Plantes liste DGCCRF (Janv. 2019) ¹⁸	Plantes de la liste Belfrit ¹⁹	Plantes de la liste italienne (Juil. 2019) ²⁰	Plantes de l'arrêté belge (Fév. 2017) ²¹
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<i>Glycyrrhiza inflata</i> Batalin	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Dans l'« Arrêté plantes » de juin 2014 et dans la liste des plantes éligibles à l'article 15 du décret n°2006-352, des restrictions sont mentionnées pour les racines, rhizomes et stolons de *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis*. La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'acide glycyrrhizique supérieure à 100 mg. L'étiquetage doit comporter l'avertissement suivant : « *Ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical.* » L'étiquetage doit également comporter un avertissement déconseillant l'emploi chez les enfants.

La liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires établie par la DGCCRF en 2019 indique uniquement que les espèces *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza*

¹⁶ Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, NOR: ERNC1406332A

¹⁷ Liste des plantes éligibles à l'article 15 du décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Table-Plantes.pdf

¹⁸ Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf

¹⁹ Liste Belfrit : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/imgs/breve/2014/documents/harmonized_list_Section_A.pdf

²⁰ Liste des plantes autorisées en Italie dans les compléments alimentaires : [Gazzetta Ufficiale](https://www.gazzettaufficiale.it/eli/2019/07/01/0191500010001/01)

²¹ Liste des plantes autorisées en Belgique dans les compléments alimentaires : https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2021_08_31_rd_plants.pdf

uralensis font l'objet de restrictions sanitaires, sans en préciser la nature. La DGAL, qui a la compétence sur les compléments alimentaires depuis 2023, reprend sur son site Compl'Alim²² les recommandations relatives à la réglisse de l'Agence Européenne du Médicament extrapolées aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes par l'Anses (Anses 2019a). Elle stipule ainsi que l'étiquetage doit également comporter les mentions suivantes :

- 1) déconseillé en cas d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique, et de tout trouble de l'équilibre hydro-électrolytique ;
- 2) en cas de traitements médicamenteux, demander conseil à un professionnel de santé ;
- 3) déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes ;
- 4) réservé aux adultes.

Dans la liste Belfrit²³, il est indiqué que le méthyl-chavicol est présent dans *Glycyrrhiza glabra* dans des quantités non spécifiées et que les constituants majoritaires de *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis* sont les saponosides triterpéniques dont l'acide glycyrrhizique sous la forme de ses sels de potassium et de calcium. La partie de plante préoccupante est la racine. La quantité d'acide glycyrrhizique doit être déterminée. Il n'y a pas mention de restriction.

En Italie, la liste des plantes autorisées datant de juillet 2019 mentionne uniquement *Glycyrrhiza glabra*, sans évoquer de restriction ou avertissement potentiellement existant.

Dans la liste des plantes de l'arrêté belge²⁴ mise à jour en août 2021 répertoriant les autorisations des racines de *Glycyrrhiza glabra* et des racines, des rhizomes et des stolons de *Glycyrrhiza uralensis*, les restrictions suivantes sont mentionnées : « *La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'acide glycyrrhizinique supérieure à 100 mg. Les résultats d'analyse doivent être disponibles pour chaque lot de produits. L'étiquetage doit comporter l'avertissement suivant : Ne pas utiliser plus de 6 semaines sans avis médical.* »

L'acide glycyrrhizique ne figure pas dans la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 du décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires publiée par la DGCCRF²⁵ et ne figure pas non plus dans la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires en Annexe I de l'arrêté du 26 septembre 2016²⁶.

4.2 Statut et usage médicinal de la réglisse

4.2.1 En France et au niveau européen

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) a été placée sous monopole officinal car elle figurait sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement de la Pharmacopée française. En 2008,

²² [Glycyrrhiza glabra L. - Compl'Alim](#)

²³ Liste non réglementaire construite par les autorités italienne, française et belge en 2014

²⁴ https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2021_08_31_rd_plants.pdf

²⁵ https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/Table-SBNP.pdf?v=1702542150

²⁶ Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033197580>

elle a été libérée de ce monopole et est désormais en vente libre²⁷. Depuis 2008, la Pharmacopée européenne dans sa 6^e édition admet pour les racines de réglisse 3 espèces : *Glycyrrhiza glabra* L., *Glycyrrhiza inflata* Batalin et *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (Pharmacopée européenne, 6.0, 2008, 01/2008: 0277 Corrigé 6.0). A partir de la 11^e édition de la Pharmacopée française²⁸ datant de 2012, régulièrement révisée, la réglisse figure dans la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement et pouvant servir à des usages alimentaires et condimentaires.

Dans les « cahiers de l'Agence » nationale de sécurité du médicament et des produits de santé relatifs aux médicaments à base de plantes (Agence du médicament 1998), les organes souterrains de la réglisse figurent avec trois indications thérapeutiques :

- traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructation, flatulence ;
- traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de la toux ;
- traditionnellement utilisée par voie locale (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale ou du pharynx.

Des précautions d'emploi sont mentionnées, telles que le fait de ne pas en consommer en cas d'hypertension sauf avis médical et de ne pas l'associer à un traitement par corticoïde. Les doses maximales sont spécifiées pour les infusions de racines à 8 g/24 h, pour les extraits de racines à 3 mg/kg/24 h et pour la poudre de racines à 5 g/24 h.

Dans la 11^e édition de la Pharmacopée européenne entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2023, la drogue végétale « racine de réglisse » (*Liquiritiae radix*) (01/2012 :0277 corrigé 10.0) ainsi que ses spécifications sont définies (notamment la teneur en acide glycyrrhizique et les méthodes de dosages) (voir Tableau 24 en Annexe 4). Dans cette même édition, sont présentes trois autres monographies concernant la réglisse et les produits qui en sont issus, notamment la « Réglisse, extrait sec pour aromatisation » (01/2012 :2378), le « glycyrrhizate d'ammonium » (01/2017 :1772), et l'« énoxolone » (01/2017 :1511 corrigé 11.0) (voir Tableau 25 en Annexe 4).

La réglisse fait également l'objet d'une monographie du comité des médicaments à base de plantes de l'EMA, dans les indications traditionnelles suivantes : le soulagement des troubles gastro-intestinaux mineurs avec sensation de brûlure, dyspepsie et comme expectorant dans la toux associée au rhume (EMA 2010). Les formes de préparations retenues sont la poudre²⁹ et les extraits aqueux mous ainsi que les extraits secs correspondants³⁰ (Pharmacopée européenne (ref.: 01/2010: 0277)). L'EMA a établi un certain nombre de mises en garde et de contre-indications qui ont été reprises par l'Anses dans son avis relatif à « L'évaluation de la pertinence de l'application des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes » (voir 10.3) (Anses 2019a).

²⁷ Décret n°2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique, NOR : SJSP0816560D, JORF n°0198 du 26 août 2008.

²⁸ Liste A des Plantes Médicinales, Pharmacopée française, 11^e édition 2024, ANSM 1.1.2024.

²⁹ monographie "racine" 01/2012:0277

³⁰ monographie "extrait sec pour aromatisation" 01/2012:2378

4.2.2 En dehors du périmètre de l'Union européenne

La réglisse est décrite dans plusieurs Pharmacopées étrangères. Les trois espèces *Glycyrrhizaglabra*, *Glycyrrhiza uralensis* et *Glycyrrhiza inflata* sont inscrites aux Pharmacopées chinoise³¹, coréenne³² et britannique³³. Considérées comme équivalentes, elles sont utilisées de façon interchangeable. Seules *Glycyrrhiza uralensis* et *Glycyrrhiza inflata* sont inscrites notamment aux Pharmacopées japonaise³⁴ et américaine³⁵. Quant à la Pharmacopée indienne³⁶, elle ne retient que *Glycyrrhiza glabra* (Yan et al. 2023).

Le contenu en acide glycyrrhizique est stipulé dans toutes les Pharmacopées, le plus faible en Chine et au Japon (> 2 - 2,5 %) et le plus élevé au Royaume-Uni (> 4 %).

Dans les monographies de plantes médicinales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) figurent uniquement *Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis* (WHO 1999).

³¹ Chinese Pharmacopeia (Commission, 2020)

³² Korean Pharmacopeia (12th Revision, 2024)

³³ British Pharmacopeia (Edition, 2020)

³⁴ [Japanese Pharmacopoeia | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency](#)

³⁵ United States Pharmacopeia (USP44)

³⁶ Indian Pharmacopeia (Edition, 2010)

5 Adultération

Malgré les usages médicaux et culinaires répandus de la réglisse, l'authentification des échantillons de réglisse moulue et la standardisation de ses extraits sont rendus difficiles par l'hétérogénéité du matériel végétal et par la contamination ou la falsification délibérée avec d'autres espèces de *Glycyrrhiza* (Farak, Porzel et Wessjohann 2012).

Les espèces de *Glycyrrhiza* peuvent être différenciées par les caractéristiques morphologiques de leur partie aérienne, feuille et fruit, mais plus difficilement par la morphologie des racines, même si elle représente la partie d'intérêt. Ainsi, au cours de ces dernières années, des efforts ont été déployés pour une identification plus précise de la réglisse.

Les compléments alimentaires végétaux commerciaux sont susceptibles de contenir d'autres espèces végétales comme adultérant (Simmler *et al.* 2015), en particulier *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim. (Ayiguli *et al.* 2006). Cette espèce, adultérant majeur de la réglisse, présente une moindre activité pharmacologique (Jiang *et al.* 2020; Han 2013) et sa composition en composés polyphénoliques est différente.

Plusieurs méthodes ont été développées pour distinguer les espèces de réglisse d'après leur proportion intrinsèque en composés majoritaires de type flavanones, chalcones et autres composés phénoliques spécifiques d'espèces par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) (Ayiguli *et al.* 2006) ou en combinant authentification par analyse génétique de séquences ADN et classification métabolomique par résonance magnétique nucléaire avec classification chimiométrique PCA (*Principal component analysis*) et SIMCA (*Soft independent modelling of class analogy*) (Simmler *et al.* 2015). Une autre méthode d'identification des espèces a été développée par séquençage de l'ADN (R. Yang *et al.* 2017) ou grâce à une méthode de biologie moléculaire SSR-HRM intégrant l'analyse de fusion à haute résolution (HRM) au génotypage de marqueurs à répétition de séquence simple (SSR) (J. Li *et al.* 2018). Cette dernière méthode a permis de vérifier que sur 47 échantillons étiquetés *Glycyrrhiza uralensis* ou *gan cao* vendus sur des marchés et par internet, 36 (75 %) sont authentiques, tandis que le reste contient des adultérants. 7 échantillons sont identifiés comme *Glycyrrhiza pallidiflora*, 3 comme *Glycyrrhiza eurycarpa*³⁷ et 1 comme un mélange de *Glycyrrhiza uralensis* et de *Glycyrrhiza eurycarpa* (J. Li *et al.* 2018).

5.1 Autres plantes sources d'acide glycyrrhizique

D'autres genres contiennent des quantités importantes d'acide glycyrrhizique et sont appelées à tort « réglisse ». Les racines de *Abrus precatorius* (famille des Fabaceae), parfois dénommé réglisse d'Inde ou liane réglisse, sont employées en Inde comme substitut de *Glycyrrhiza uralensis* dans le traitement de la toux du fait de leur richesse en acide glycyrrhizique et comme sources d'extraction de l'acide glycyrrhizique (Qian *et al.* 2022).

³⁷ maintenant considéré comme synonyme de *G. inflata* selon WFO

5.2 Contamination par des mycotoxines

Bien que la réglisse elle-même ne soit pas sensible aux ravageurs, la racine peut être contaminée par des mycotoxines, notamment l'ochratoxine A (OTA) produites par des champignons appartenant aux genres *Aspergillus* (par exemple *A. ochraceus*, *A. carbonarius*) et *Penicillium* (par exemple *P. verrucosum*) et par des aflatoxines produites par plusieurs espèces du genre *Aspergillus* (par exemple *A. parasiticus*, *A. flavus*) (Anses 2023).

Pour ces toxines cancérigènes et mutagènes, l'exposition des consommateurs par l'intermédiaire de l'alimentation doit être maintenue au niveau le plus faible possible. D'après la Pharmacopée européenne, les limites admissibles pour l'ochratoxine A (OTA) ont été fixées à 20 µg/kg pour la racine de réglisse et 80 µg/kg pour l'extrait de réglisse³⁸ (Tripathy *et al.* 2015). En ce qui concerne les aflatoxines, les limites légales ont été fixées pour les plantes médicinales en général à 4 µg/kg³⁹.

Plusieurs études rapportent des niveaux parfois relativement élevés d'aflatoxines et d'OTA dans les racines de réglisse et dans des confiseries à base de réglisse (Ariño *et al.* 2007; Bresch, Urbanek et Nusser 2000; Goryacheva *et al.* 2007; Lerda *et al.* 2013; Herrera, Herrera et Ariño 2009). Une revue de la littérature rapporte des taux d'OTA dépassant 100 µg/kg dans des échantillons de racines très contaminés, ce qui est supérieur au niveau maximum fixé par l'Union européenne dans ces produits (Altyn et Twaružek 2020). Dans les produits finis, ces taux étaient plus faibles mais restaient à un niveau notable. La fréquence et les taux globaux des aflatoxines étaient beaucoup plus faibles, et les rapports sur la présence d'autres mycotoxines sont largement anecdotiques.

³⁸ EU, 2010. European Union Commission Regulation (EU) N° 105/2010 of 5 February 2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards ochratoxin A. Off. J. Eur. Union L.35, 7–8.

³⁹ European Pharmacopoeia, 2011. Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 7th ed.

6 Données de pharmacocinétique de l'acide glycyrrhizique

Afin d'estimer les risques sanitaires liés à l'acide glycyrrhizique, il est important d'explorer sa pharmacocinétique. Il s'agit de l'étude quantitative de l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination (ADME) de la réglisse et de son métabolite actif, l'acide glycyrrhétique (aglycone de l'acide glycyrrhizique).

6.1 Absorption

Différentes études ont montré que l'acide glycyrrhizique a une biodisponibilité orale très faible à la fois chez le rat et chez l'homme (Isbrucker et Burdock 2006; Takeda *et al.* 1996; Ploeger *et al.* 2001; Yamamura *et al.* 1992; Yamamura *et al.* 1995).

Des études conduites chez le rat mâle Wistar, ont montré que l'acide glycyrrhizique administré par voie orale n'est détecté dans le plasma (à un taux maximum de l'ordre du $\mu\text{g/mL}$) qu'après l'administration d'une dose élevée, de 50 à 500 mg/kg selon les études, démontrant une très faible biodisponibilité orale (de 1 à 4 % selon les doses) (Yamamura *et al.* 1995; Ploeger *et al.* 2001). Les auteurs ont conclu à une faible absorption de l'acide glycyrrhizique à partir du tractus gastrointestinal. Ils ont en revanche détecté l'acide glycyrrhétique à la concentration de $0,4 \pm 2 \mu\text{g/mL}$ dans le plasma, 1 h après administration orale de 50 mg/kg, alors que ce métabolite n'était pas détecté après administration de doses de 2 et 10 mg/kg (Yamamura *et al.* 1995).

D'autres études sont en accord avec ces résultats (Takeda *et al.* 1996; Akao *et al.* 1994). Ainsi une comparaison entre des rats conventionnels, des rats axéniques (sans microbiote) et des rats gnotobiotiques (infectés avec des bactéries spécifiques) a montré que l'acide glycyrrhizique (100 mg/kg, par voie orale) n'était pas détecté dans le plasma des animaux 4 ou 17 h après l'administration, alors que l'acide glycyrrhétique était détecté dans les rats gnotobiotiques et les rats conventionnels dans des gammes de concentrations de 0,6 à $2,58 \mu\text{M}$, mais pas dans le plasma des rats axéniques (Akao *et al.* 1994). Ces résultats permettent de conclure que l'acide glycyrrhizique administré par voie orale est hydrolysé en acide glycyrrhétique par les bactéries intestinales (*Eubacterium* spp.), puis ce dernier est absorbé dans la circulation sanguine (Akao *et al.* 1994; Ploeger *et al.* 2001; Makino 2021).

Le processus métabolique de transformation de l'acide glycyrrhizique en acide glycyrrhétique par les enzymes bactériennes humaines suit deux voies dont la principale conduit directement à l'acide glycyrrhétique et l'autre, mineure, se produit en passant par le composé intermédiaire acide 18 β -glycyrrhétyl-3-O-monoglucuronide (3-MGA) (D.H. Kim, Lee et Han 1999) (Voir Figure 5).

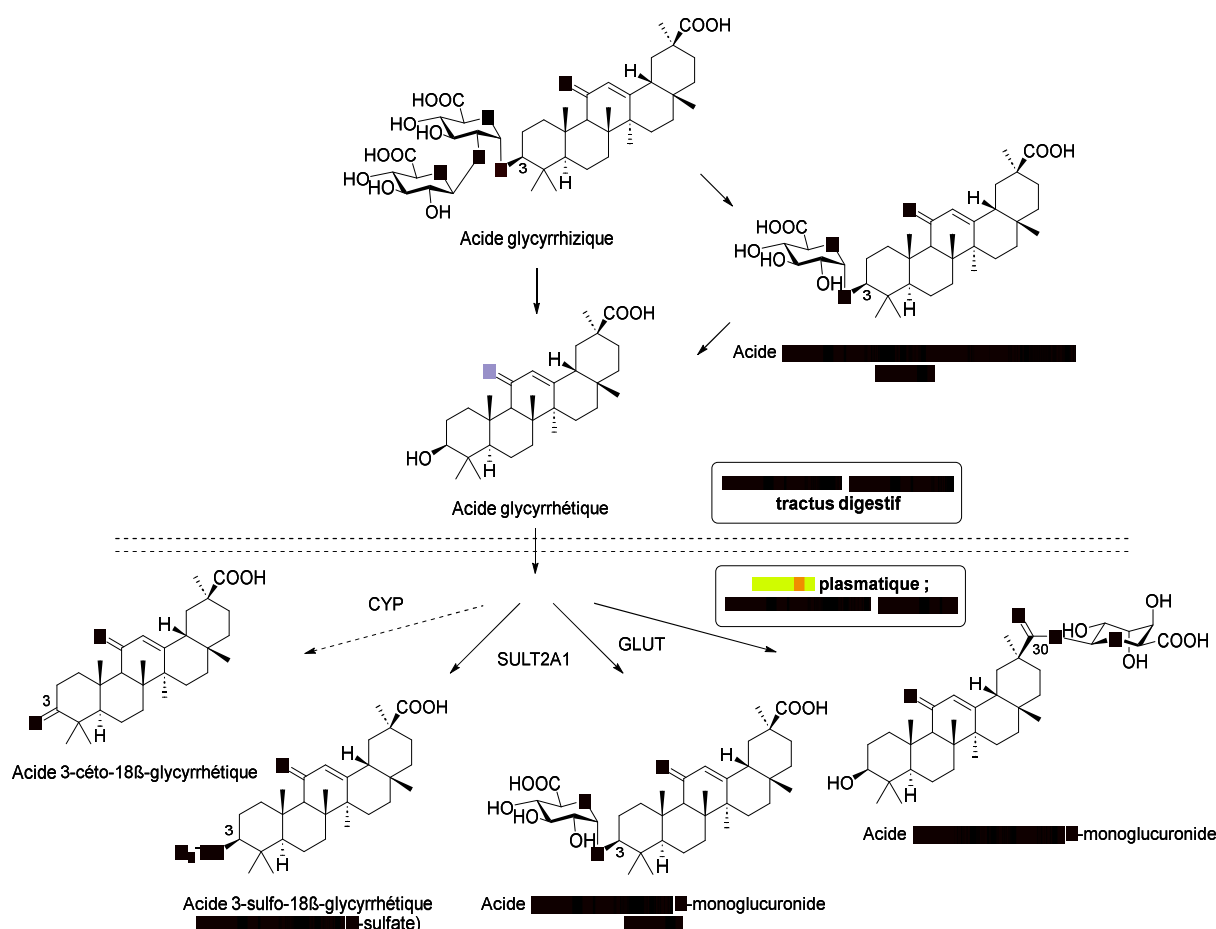


Figure 5. Métabolisme de la glycyrrhizine (selon Isbrucker et Burdock 2006).

Dans une autre étude, les auteurs ont comparé la biodisponibilité de l'acide glycyrrhétique après administration orale ou en intraveineuse d'acide glycyrrhizique à une dose thérapeutique (10 mg/kg) ou après administration d'acide glycyrrhétique (5,7 mg/kg équimolaire à 10 mg/kg d'acide glycyrrhizique) chez le rat mâle Sprague Dawley. La valeur de l'aire sous la courbe (AUC) de l'acide glycyrrhizique est comparable à celles mesurées après administration IV et orale d'acide glycyrrhétique, ce qui suggère une biotransformation complète de l'acide glycyrrhizique en acide glycyrrhétique par les bactéries intestinales suivi par une absorption complète. Le $T_{\max}$ (15,6 h) de l'acide glycyrrhétique après administration de l'acide glycyrrhizique est plus long que celui mesuré après administration d'acide glycyrrhétique (2,5 h), suggérant une transformation lente de l'acide glycyrrhizique en acide glycyrrhétique par les bactéries intestinales (Takeda *et al.* 1996).

Ces résultats suggèrent que les effets pharmacologiques ou les effets secondaires de l'acide glycyrrhizique, administré comme agent thérapeutique ou édulcorant, pourraient être dus à l'acide glycyrrhétique, métabolite majeur, bien connu pour ses effets inhibiteurs de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase, responsable du pseudoaldostérisme (Akao *et al.* 1994; Takeda *et al.* 1996).

Des études chez l'homme ont confirmé les résultats observés chez l'animal, montrant que l'acide glycyrrhizique n'est pas détecté dans le plasma humain après administration orale de 100 à 800 mg d'acide glycyrrhizique, alors que l'acide glycyrrhétique l'est (Ploeger *et al.* 2001; Yamamura *et al.* 1992). Chez l'homme, le $T_{\max}$ de l'acide glycyrrhétique après administration orale d'acide glycyrrhizique est comparable à celui observé chez le rat (12 à 16 h) après

administration orale d'acide glycyrrhizique (10-480 mg/kg) (Ploeger *et al.* 2001; Yamamura *et al.* 1992).

Dans une étude conduite chez trois sujets sains, l'acide glycyrrhizique n'est pas détecté dans le plasma après administration orale de la dose thérapeutique usuelle (100 mg) alors que l'acide glycyrrhétique est détecté à une concentration inférieure à 200 ng/mL (Yamamura *et al.* 1992). Cependant une faible quantité d'acide glycyrrhizique est détectée dans l'urine (de 0,3 à 0,8 % de la dose initiale) suggérant qu'il est partiellement absorbé sous sa forme intacte par le tractus gastrointestinal. L'acide glycyrrhétique et son métabolite 3-O-monoglucuronide ne sont détectés dans l'urine d'aucun sujet.

Ces résultats ont été confirmés dans une étude ultérieure japonaise qui a développé une nouvelle méthode hautement sensible et sélective de LC-MS/MS à la pharmacocinétique de l'acide glycyrrhizique. La limite de détection de l'acide glycyrrhizique est de 0,5 ng/mL et celle de l'acide glycyrrhétique 2 ng/mL. Ainsi, après administration orale à 6 hommes adultes sains d'acide glycyrrhizique à la dose de 75 mg, les acides glycyrrhizique et glycyrrhétique ont été détectés dans le plasma. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés de l'acide glycyrrhizique ($C_{\max}$ 24,8 ± 12,0 ng/mL, $T_{\max}$ 4,5 ± 2,3 h, AUC_{0-t} 238 ± 11 ng/mL) et de l'acide glycyrrhétique ($C_{\max}$ 200 ± 60 ng/mL, $T_{\max}$ 10,3 ± 2,7 h, AUC_{0-t} 3550 ± 470 ng/mL) ont permis de clarifier les profils pharmacocinétiques de ces deux composés après administration orale d'acide glycyrrhizique (Suzuki *et al.* 2017).

Une autre étude a examiné les paramètres pharmacocinétiques de l'acide glycyrrhétique suivant l'administration orale chez l'homme (n=20) d'une dose de 150 mg de glycyrrhizinate de diammonium en comparaison avec l'acide ursolique (aglycone triterpénique) utilisé comme référence. L'acide glycyrrhizique n'était pas détectable dans le plasma après l'administration orale, au contraire de l'acide glycyrrhétique dont les paramètres pharmacocinétiques ($C_{\max}$ 95,57 ± 43,06 ng/mL, $T_{\max}$ 10,95 ± 1,32 h, $T_{1/2}$ 9,65 ± 3,54 h, AUC_{0-48} 1281,84 ± 527,11 ng.h/mL, $AUC_{0-\infty}$ 1367,74 ± 563,27 ng.h/mL) n'ont révélé aucune différence entre l'échantillon testé et la référence, permettant ainsi de calculer la biodisponibilité relative de l'acide glycyrrhétique à 98,99 ± 12,98 %. Le temps long (10,95 ± 1,32 h) pour que l'acide glycyrrhétique atteigne sa concentration sanguine maximale montre que l'acide glycyrrhizique est transformé lentement en acide glycyrrhétique, *in vivo*, ce qui avait été déjà montré chez l'animal (W.J. Zhao *et al.* 2008).

La pharmacocinétique de l'acide glycyrrhizique et de l'acide glycyrrhétique pourrait être affectée par d'autres composés phytochimiques présents dans les extraits de réglisse. En effet, une étude a rapporté que les concentrations plasmatiques de ces deux molécules, après administration orale d'extrait aqueux de racines à des rats et des hommes, étaient faibles en comparaison avec celles mesurées après administration d'acide glycyrrhizique pur avec des différences significatives dans les paramètres pharmacocinétiques ($T_{\max}$, AUC, $C_{\max}$) (Cantelli-Forti *et al.* 1994; Z. Wang *et al.* 1995; Raggi *et al.* 1994). Ces résultats confirment que l'acide glycyrrhizique a une biodisponibilité plus faible lorsqu'il est consommé en tant que constituant de l'extrait de réglisse, et ainsi moins d'effets secondaires que lorsqu'il est consommé pur (Bernardi *et al.* 1994).

6.2 Distribution

La littérature fournit peu de données sur l'accumulation d'acide glycyrrhizique ou d'acide glycyrrhétique dans les tissus (El-Saber Batiha *et al.* 2020; Isbrucker et Burdock 2006; Ploeger

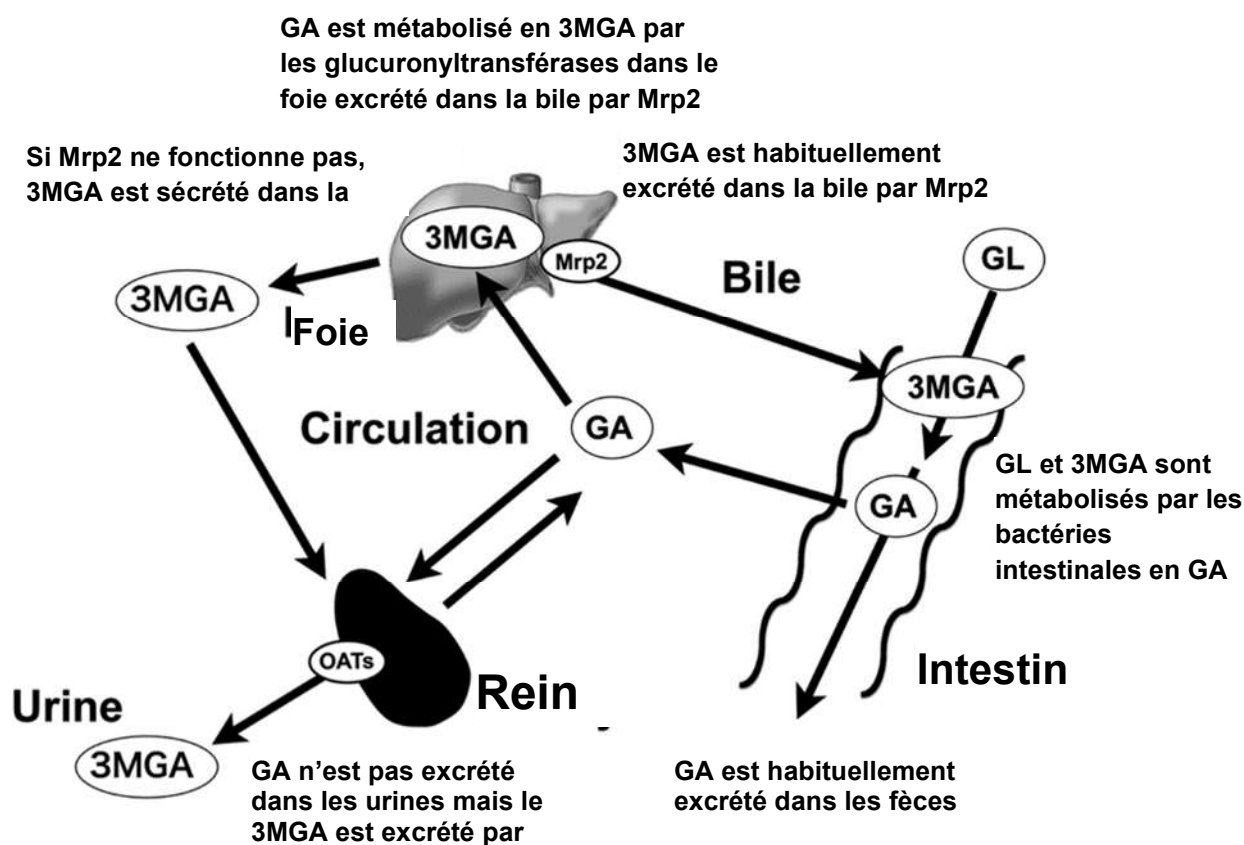
et al. 2001). La distribution de l'acide glycyrrhétique dans les tissus apparaît négligeable car le rapport des coefficients de partage tissu-sang sont inférieurs à 1 pour tous les tissus, chez le rat (Richard 2021).

Cependant, une étude a montré que l'acide glycyrrhétique était capable de traverser la barrière placentaire et d'être détecté dans le fœtus de rat (Hundertmark *et al.* 2002). Dans cette étude, les femelles étaient alimentées avec 100 mg/kg/j d'acide glycyrrhétique à partir du 13^e jour de gestation. Aux 17, 19, et 21^{es} jours de gestation, la concentration en acide glycyrrhétique du plasma maternel était approximativement de 100 µg/mL, tandis que celle du fœtus était de 5, 18 et 35 µg/mL, respectivement.

6.3 Métabolisme, excrétion

Des études chez le rat ont montré que l'acide glycyrrhétique, une fois absorbé, est transporté dans le foie où il est presque complètement métabolisé par des monooxygénases à cytochrome P450 (CYP), une sulfotransférase (SULT2A1) et des glucuronyltransférases (GLUT), en dérivés hydroxylés, sulfatés et glucuroconjugués. Ces métabolites sont tous rapidement excrétés dans la bile par le transporteur Mrp2 (18β-glycyrrhétyl-3-O-hydrogène sulfate, acide 18β-glycyrrhétyl-3-O-monoglucuronide ou acide 18β-glycyrrhétyl-30-O-monoglucuronide, acide 3-céto-18β-glycyrrhétique) (Ishiuchi *et al.* 2021; Makino 2014, 2021) (Figure 5 et Figure 6). Après écoulement de la bile dans le duodénum, les métabolites subissent de nouveau une hydrolyse par les enzymes bactériennes intestinales, conduisant à l'acide glycyrrhétique qui est ensuite réabsorbé de l'intestin vers la circulation sanguine, subissant ainsi le cycle entéro-hépatique (Ishiuchi *et al.* 2021; Ploeger *et al.* 2001).

Chez l'Homme, les dérivés conjugués de l'acide glycyrrhétique excrétés par voie biliaire sont stockés dans la vésicule biliaire. Le contenu de celle-ci est périodiquement excrété dans le duodénum, provoquant des pics d'absorption multiples sur la courbe de la concentration plasmatique de l'acide glycyrrhétique en fonction du temps. Cela signifie que la présence du composé dans l'organisme peut être prolongée par réabsorption de l'intestin après excrétion biliaire. Comme chez le rat, le cycle entéro-hépatique de l'acide glycyrrhétique provoque un retard prononcé dans la clairance plasmatique terminale, ce qui augmente les possibilités d'intoxication (Ploeger *et al.* 2001).



GA = acide glycyrrhétique, GL = acide glycyrrhizique, 3MGA= acide 3-monoglucuronyl-glycyrrhétique, Mrp2= transporteur « multidrug resistance protein 2 », OATs= transporteurs d'anions organiques

Figure 6 : Devenir de l'acide glycyrrhizique administré par voie orale (Makino 2014)

7 Données toxicologiques de l'acide glycyrrhizique et du glycyrrhizate d'ammonium

La méthode de recherche bibliographique est décrite en Annexe 2.

7.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë par voie orale de l'acide glycyrrhizique et de ses sels est faible, avec des DL₅₀ orales généralement supérieures à 4 g.kg pc⁻¹ chez les souris et les rats (Isbrucker et Burdock 2006).

Tableau 5 : DL₅₀ de l'acide glycyrrhizique et de ses sels chez le rat et la souris (Isbrucker et Burdock, 2006)

Forme	Espèces	Sexe	DL ₅₀ (g.kg pc ⁻¹)
Acide glycyrrhizique	Rat	Mâle	9,54
		Femelle	7,53
	Souris	Mâle	> 3,98
		Femelle	> 3,98
Sel d'ammonium	Souris	/	12,7
Sel de diammonium			9,6
Sel de potassium			12,4
Sel de monopotassium			1,22
Sel de dipotassium			8,1

Trois études de toxicité aiguë par voie orale chez des rongeurs (rats albinos, souris Swiss ou ICR) ont été réalisées avec des extraits aqueux et/ou éthanoliques de *Glycyrrhiza* (Chowdhury, Bhattamisra et Das 2013; H.-Y. Kim *et al.* 2020; M. Gupta *et al.* 2016). Aucune mortalité et aucun signe de toxicité n'ont été mis en évidence chez la souris aux doses testées (jusqu'à 2 g.kg pc⁻¹). Chez le rat, aucune mortalité n'a été observée, mais des diminutions de la vigilance, de l'activité locomotrice spontanée et de la réactivité au comportement tactile ont été observées à toutes les doses (jusqu'à 1 g.kg pc⁻¹) jusqu'à 3 h après l'exposition (Chowdhury, Bhattamisra et Das 2013).

7.2 Toxicité après administrations répétées

7.2.1 Etudes chez l'animal

7.2.1.1 Toxicité subaiguë

L'exposition subaiguë à l'acide glycyrrhizique ou à ses sels induit rapidement un pseudohyperaldostérisme. D'autre part les auteurs observent chez l'animal une diminution des teneurs en fer du foie. Les effets les plus importants sont l'hypertension artérielle et les

troubles secondaires induits par l'hypokaliémie. Ces effets sont réversibles après l'arrêt de l'exposition et sont dépendants de la dose d'acide glycyrrhizique.

L'effet œstrogénique de la réglisse décrit par Tamir *et al.* en 2001 serait dû à d'autres composants actifs de l'extrait de réglisse, tels que le glabrène (isoflavonoïde) et l'isoliquiritigénine (chalcone) (Tamir *et al.* 2001)⁴⁰. Les études de toxicité subaiguë réalisées avec la réglisse et ses dérivés (extraits et constituants) sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des études de toxicité subaiguë

Composé	Conditions expérimentales	Résultats	Références
Etudes sur l'acide glycyrrhizique ou acide glycyrrhétiqu e			
Acide glycyrrhétiqu e	Administration dans l'alimentation pendant 8, 10 ou 14 j Dose : $\leq 1500 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Rat	↑ Poids corporel ↑ Excrétion de K^+ Aucun NOAEL ne peut être établi	(Linko et Vasama 1958) (cité dans (JECFA 2006))
Acide glycyrrhizique	Administration (gavage) pendant 5 j Dose : 4 mL.j^{-1} d'une solution à 5 %, soit $\sim 1600 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Rat mâle Slc:Wistar/K4	↓ Production d'urine ↑ Excrétion urinaire de K^+ et Na^+ Effets réversibles 4 jours post-exposition → LOAEL = $1600 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'acide glycyrrhizique → Pas de NOAEL	(Mori et al. 1987) (cité dans (Isbrucker et Burdock 2006))
Acide glycyrrhizique ou acide 18�-glycyrrhétiqu e ou acide 18�-glycyrrhétiqu e	Administration (gavage) pendant 30 j Doses : - $30 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'acide glycyrrhizique - $15 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ acide 18�- ou 18�-glycyrrhétique Rat mâle Sprague-Dawley	Acide glycyrrhizique : ↑ pression artérielle (J15) Acide glycyrrhétique : - ↑ pression artérielle et ↓ volume urinaire (J15 et 30) - Isomère � : ↑ excrétion urinaire de Ca^{2+} - isoforme � : ↑ excrétion urinaire de K^+ et Na^+ Enantiom�re 18� de l'acide glycyrrhétique plus toxique que l'énantiomère 18� et que l'acide glycyrrhizique (myolyse papillaire légère, quelques calculs rénaux et expansion du tissu lympho�ide associé aux bronches, ↑ excrétion urinaire de K^+ et Na^+) → LOAEL = $30 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'acide glycyrrhizique et $15 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les acides 18�- et 18�-glycyrrhétiques → pas de NOAEL	(Rossi <i>et al.</i> 1999; Rossi <i>et al.</i> 1994)
Acide glycyrrhizique	Administration dans l'eau de boisson pendant 21 jours Dose : 3000 mg.L^{-1} soit $\sim 442 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ Rat mâle Wistar-Kyoto (n = 7)	↑ Pression sanguine systolique ↑ Endothéline-1 aortique ↓ Teneur en oxyde nitrique synthase ↓ Niveaux tissulaires de nitrate Aucune différence significative dans le poids corporel et la fréquence cardiaque → LOAEL = $442 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'acide glycyrrhizique → pas de NOAEL	(Quaschnig et al. 2001) (cité dans (JECFA 2006))

⁴⁰ Le GT Plantes ajoute que l'Efsa a identifié d'autres flavono ides pouvant avoir une activité œstrogénique, cependant, dans son évaluation de sécurité d'un extrait de réglisse riche en flavono ides, et n'a pas identifié de risque lié à cette activité en population générale (ref Efsa 2011 **Journal** 2011;9(7):2287. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2287>).

Composé	Conditions expérimentales	Résultats	Références
Etudes sur l'acide glycyrrhizique ou acide glycyrrhétique			
Acide glycyrrhizique	Administration dans l'alimentation pendant 14 j Dose : 2 % d'acide glycyrrhizique dans la nourriture soit 2000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ d'acide glycyrrhizique Rat Sprague-Dawley mâle (n = 6)	↑ Poids corporel et poids fécal moyen ↑ Excrétion fécale du fer ↓ Diminution de la teneur en fer du foie Pas de modification du poids foie et des tibias, des teneurs en fer du tibia, en Mg ²⁺ et du Zn ²⁺ dans les tissus et les fèces → LOAEL = 2 %/j d'acide glycyrrhizique dans la nourriture → pas de NOAEL	(West <i>et al.</i> , 1979) (cité dans (Isbrucker et Burdock 2006))
Acide glycyrrhizique	Comparaison avec 1 minéralocorticoïde connu (DOCA : acétate de désoxycorticostérone) chez des rats exposés 10 semaines Etude de l'action de l'acide glycyrrhizique sur la balance Na ⁺ -K ⁺ chez des rats → Confirmation de l'effet minéralocorticoïde		(van Gelderen <i>et al.</i> 2000)
Etudes sur des extraits de réglisse			
Extrait aqueux de racine de <i>G. glabra</i>	Administration (gavage) pendant 15 j Doses d'extrait : 0, 100, 250 ou 500 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ (pas d'indication de la concentration en acide glycyrrhizique de l'extrait) Rat Wistar mâle (n = 7)	↑ Dose-dépendante de rénine et du Na ⁺ plasmatiques ↓ Cortisol, hormone adrénocorticotrope, aldostérone et K plasmatiques → LOAEL = 100 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'extrait aqueux de racine de <i>G. glabra</i> → pas de NOAEL	(Al-Qarawi <i>et al.</i> 2002)
Extrait de racine de réglisse	Administration dans l'alimentation pendant 14 j Dose : 25 µg.j ⁻¹ d'extrait Rat Wistar femelle prépubère âgées de 25 j	↑ Activité de la créatine kinase dans hypophyse, utérus, os diaphysaire et épiphysaire, ventricule gauche et tissus aortiques Activité œstrogénique : ↑ activité de la créatine kinase comparable à celle d'autres animaux ayant reçu 0,5 µg.j ⁻¹ de 17β-estradiol pendant 14 j → LOAEL = 25 µg.j⁻¹ d'extrait de racine de réglisse → pas de NOAEL Composants identifiés comme présentant l'activité œstrogénique : glabrène et l'isoliquiritigénine	(Tamir <i>et al.</i> 2001)
Etudes sur le sels d'ammonium de l'acide glycyrrhizique			
Glycyrrhizate d'ammonium	Administration dans l'alimentation pendant 2 à 3 semaines Doses : 1 ou 2 g.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Rat Sprague Dawley	↑ Pression artérielle → LOAEL = 1 g.kg pc⁻¹.j⁻¹ de glycyrrhizate d'ammonium → pas de NOAEL	(Gordon 1974) (cité dans (JECFA 2006))

NOAEL : dose sans effet néfaste observé (No observed adverse effect level) ; LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (Lowest observed adverse effect level)

7.2.1.2 Toxicité subchronique

Les études de toxicité subchronique (Tableau 7), après administration de réglisse, d'acide glycyrrhizique ou d'un de ses sels, confirment les résultats obtenus dans les études subaiguës. Tous ces agents induisent un tableau clinique de pseudohyperaldostérisme avec une hypertension artérielle qui est imputable à l'acide glycyrrhizique, tandis que certains autres effets (polydipsie, anticoagulation) observés après administration de réglisse ou d'extraits de réglisse pourraient être dus à d'autres constituants de la réglisse (dont les flavonoïdes).

Tableau 7 : Résumé des études de toxicité subchronique

Composé	Conditions expérimentales	Résultats	Références
Acide glycyrrhizique	Administration par voie orale pendant 165 jours Dose : 160 mg.j ⁻¹ (soit environ 533 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) Rat	↑ Pression Retour à la normale après arrêt du traitement → LOAEL = 533 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique → pas de NOAEL	(Macabies, Barbe et Cristol 1963) (cité dans (JECFA 2006))
Acide glycyrrhizique	Administration dans l'eau de boisson pendant 12 semaines Doses : 0,1 ou 1,0 mg.mL ⁻¹ d'acide glycyrrhizique (soit environ 10 et 100 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹) Rat Sprague-Dawley mâle (n=8)	↑ Pression artérielle ↑ Na ⁺ sérique ↓ K ⁺ sérique Épaississement des vaisseaux pulmonaires → LOAEL = 20 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique → pas de NOAEL	(Ruszymah <i>et al.</i> 1995)
Extrait de réglisse contenant environ 53 % d'acide glycyrrhizique	Administration (gavage) pendant 90 j Doses : 164, 334, 663, 1325 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ d'acide glycyrrhizique Rat Wistar mâle et femelle	↓ K ⁺ plasmatique chez femelles à la plus forte dose ↑ Poids reins aux deux doses les plus élevées chez les 2 sexes ↑ Poids du foie aux 3 plus fortes doses Aucun effet observé sur le poids corporel et le Na plasmatique → LOAEL = 334 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique → NOAEL = 164 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique	(Komiya <i>et al.</i> 1977) (cité dans (Efsa 2015))
Concentré de flavonoïdes de réglisse = 30% d'un extrait éthanolique de racine de <i>G. glabra</i> (teneur en acide glycyrrhizique < 0,005 %)	Administration (gavage) pendant 90 j Doses : 400, 600, 800 et 1600 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ d'extrait Rat Crj:CD(SD) mâle et femelle (n = 10)	Mortalité à la plus forte dose (hémorragie dans plusieurs organes) Effet anticoagulant : allongement du temps de Quick → LOAEL = 1600 ou 600 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'huile flavonoïde de réglisse pour femelles ou mâles, respectivement → NOAEL = 800 ou 400 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de concentré de flavonoïdes de réglisse pour femelles ou mâles, respectivement	(Nakagawa <i>et al.</i> 2008)
Extrait de réglisse ou glycyrrhizate d'ammonium	Administration par voie intragastrique pendant 50 jours Doses : 10 g.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ d'extrait de réglisse ou 1 g.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ de glycyrrhizate d'ammonium Rat mâle Sprague-Dawley (n = 10 à 14)	↑ Poids cœur, reins et surrénales ↓ Poids hypophyses et testicules. Lésions trouvées dans reins et cerveau. Nécrose des artéριοles. Effets moins sévères avec le glycyrrhizate d'ammonium qu'avec l'extrait de réglisse. Survie : 36 % avec la réglisse et 77 % avec le glycyrrhizate d'ammonium → LOAEL = 10 g.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour l'extrait de réglisse et 1 g.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour le glycyrrhizate d'ammonium → pas de NOAEL	(Girerd <i>et al.</i> 1958)
Glycyrrhizate d'ammonium	Administration dans l'alimentation pendant 4 à 6 mois Doses : 1200, 1900 et 2600 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Rat mâle Sprague-Dawley	Hypertension ↑ Poids reins et cœur, polydipsie, bradycardie Modifications du comportement. → LOAEL = 1200 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de glycyrrhizate d'ammonium → pas de NOAEL	(Sobotka <i>et al.</i> 1981) (cité dans (JECFA 2006) et dans (VKM 2018))

Composé	Conditions expérimentales	Résultats	Références
Glycyrrhizate disodique	Administration dans l'eau de boisson pendant 10 semaines Doses : 200, 375, 750, 1500 ou 3125 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Souris B6C3F1 mâle et femelle (n = 10)	Aucun survivant aux deux doses les plus élevées. DMT = 375 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ de glycyrrhizate disodium pour mâles et 750 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ pour femelles → LOAEL = 375 ou 750 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de sel disodique de l'acide glycyrrhizique pour mâles ou femelles, respectivement → NOAEL = 200 ou 375 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ de sel disodique de l'acide glycyrrhizique pour mâles ou femelles, respectivement	(Kobuke <i>et al.</i> 1985)
Extrait non polaire de racine de <i>G. uralensis</i> (= réglisse déglycyrrhizinée)	Administration dans l'alimentation pendant 120 j Doses : 50, 100, 500 et 1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ d'extrait Souris ICR mâle	Aucune réduction du poids corporel ou modification du poids des organes (foie, poumons, cœur, reins, rate et testicules) Aucune anomalie histopathologique du foie, de la rate et des reins → NOAEL > 1000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour l'extrait non-polaire de réglisse	(H.-Y. Kim <i>et al.</i> 2020)

DMT, dose maximale tolérée, NOAEL : dose sans effet néfaste observé (No observed adverse effect level) ;
LOAEL : dose minimale entraînant un effet néfaste observé (Lowest observed adverse effect level)

7.2.1.3 Toxicité chronique

Aucune étude de toxicité chronique de l'acide glycyrrhizique ou de son sel d'ammonium n'a été identifiée dans la littérature. Les données disponibles indiquent uniquement que le sel disodique de l'acide glycyrrhizique⁴¹ n'a eu aucun effet sur la mortalité (taux et le temps de survenue des décès), le poids corporel, et sur l'incidence des tumeurs, leur type ou leur distribution chez des souris B6C3F1 mâles et femelles (n = 50 à 70) traitées par l'eau de boisson pendant 96 semaines (Kobuke *et al.* 1985).

7.2.2 Études chez l'Homme

Il existe un nombre important de rapports de cas d'intoxication à l'acide glycyrrhizique cités dans la littérature (Deutch *et al.* 2019), de signalements auprès des Centres antipoison (CAP) (Anses 2022), ainsi que d'études chez des volontaires sains (Bernardi *et al.* 1994; Epstein *et al.* 1977; Hautaniemi *et al.* 2017; Leskinen *et al.* 2014), faisant état d'un tableau de pseudohyperaldostérisme. La gravité de cet effet semble corrélée à la quantité d'acide glycyrrhizique, de ses sels ou d'extraits de réglisse ingérée d'une manière chronique.

En 1993, Størmer *et al.* ont conclu, sur la base d'une revue de 7 cas cliniques et de 11 études cliniques (0,01 à 4 g.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique, durée d'exposition variant de 2-3 jours à 7 ans), que la plupart des personnes qui consomment 400 mg.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique présentent des effets indésirables. Chez les personnes les plus sensibles, c'est-à-dire présentant une hypertension, des pathologies cardiaques ou rénales, une consommation quotidienne régulière d'environ 100 mg.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique semble suffire pour entraîner un mécanisme de pseudohyperaldostérisme (Størmer, Reistad et Alexander 1993a).

⁴¹ 0, 71, 166 et 229 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les mâles et 117, 217 et 407 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ pour les femelles

Dans une méta-analyse (18 études⁴², n = 337 patients), Penninkilampi *et al.* ont confirmé une augmentation significative des pressions artérielles systolique (5,45 mmHg ; intervalle de confiance (IC) à 95% : 3,51-7,39) et diastolique (3,19 mmHg ; IC_{95%} : 0,10-6,29), après une consommation chronique de produits contenant de l'acide glycyrrhizique. Les niveaux plasmatiques de potassium, de rénine et d'aldostérone ont tous diminué de manière significative. Une corrélation significative a été observée entre la dose quotidienne d'acide glycyrrhizique et les pressions artérielles systolique ($r^2 = 0,55$) et diastolique ($r^2 = 0,65$). La consommation moyenne de 377,9 mg d'acide glycyrrhizique⁴³ (65 à 1 400 mg.j⁻¹) pendant 6 jours à 5 mois, selon les études, permet d'expliquer l'augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique (Penninkilampi, Eslick et Eslick 2017). Une autre méta-analyse (Luis *et al.*, 2018), comprenant 26 essais et 985 patients, a confirmé l'augmentation significative de la pression artérielle diastolique (1,74 mmHg ; IC_{95%} : 0,83-2,62) associée à une hypernatrémie causée par la consommation de réglisse.

Van Gelderen *et al.* ont mené une étude pilote en double aveugle chez 16 volontaires (n = 8/sexe) exposés à 0, 400 ou 800 mg.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique par voie orale, pendant 8 semaines⁴⁴. Ces auteurs ont observé, aux deux plus fortes doses, un œdème après 4 à 7 jours d'exposition (n = 9) et une diminution de la kaliémie, ainsi que des concentrations en aldostérone et en rénine, chez tous les volontaires. Les effets étant plus marqués chez les femmes, les auteurs ont conclu que les femmes sont plus sensibles que les hommes. Ils ont ensuite réalisé une seconde étude randomisée en double aveugle chez 39 femmes volontaires, exposées à 0, 1, 2 et 4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique, par voie orale, pendant 12 semaines⁴⁵. Une augmentation relative des pressions artérielles systolique et diastolique a été observée à la plus forte dose, ainsi que des diminutions de la concentration sérique d'aldostérone et de la kaliémie, de l'activité plasmatique de la rénine et du facteur atrial natriurétique après la période de récupération. L'ensemble de ces effets était cohérent avec un mécanisme de pseudohyperaldostéronisme induit par l'acide glycyrrhizique. Les auteurs ont identifié une NOEL de 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (van Gelderen *et al.* 2000).

7.3 Toxicité sur la reproduction et le développement

7.3.1 Études chez l'animal

Les études effectuées chez l'animal, bien que relativement anciennes et non conformes aux lignes directrices de l'OCDE, montrent que l'acide glycyrrhizique et ses sels n'induisent pas d'effet néfaste majeur sur la reproduction et le développement embryonnaire et fœtal (*i.e.* absence de tératogenèse) (Tableau 8), alors que l'acide glycyrrhétique est capable de traverser la barrière placentaire chez le rat et peut être détecté chez le fœtus (Isbrucker et Burdock 2006). Aucune étude n'a mis en évidence de toxicité maternelle durant les périodes prénatales. Aucune étude sur le développement post-natal n'a été identifiée dans la littérature.

⁴² Critères d'inclusion des études : (1) ingestion de réglisse ou d'acide glycyrrhizique; (2) étude prospective; (3) changement des résultats pertinents présentés ou pouvant être calculés ; (4) consommation quotidienne d'au moins 100 mg d'acide glycyrrhizique ; (5) n≥5 sujets ; (6) des sujets en bonne santé.

⁴³ La consommation d'acide glycyrrhizique a été calculée pour la plupart des études.

⁴⁴ 2 semaines d'adaptation, 4 semaines d'exposition et 2 semaines de récupération.

⁴⁵ 2 semaines d'adaptation, 8 semaines d'exposition et 2 semaines de récupération.

Tableau 8 : Synthèse des études sur la reproduction et le développement

Etudes	Composé	Conditions expérimentales	Résultats	Références
Effet sur le développement pulmonaire fœtal	Acide glycyrrhétique	Rats Wistar femelles gravides (n=6) Administration orale par l'alimentation de GD 13 jusqu'au terme Doses : 10, 100 ou 1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	- Altération de la maturation pulmonaire fœtale liée à la réduction/perte de l'activité de la 11β-HSD1 pulmonaire - Taux plus faibles de protéine A du surfactant pulmonaire - > dose-dépendante des ratios lécithine/sphingomyéline du liquide amniotique - Déplétion importante du surfactant pulmonaire avant et après la naissance → NOAEL fœtale = 100 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhétique	(Hundertmark <i>et al.</i> 2002)
Reprotoxicité Embryotoxicité Fœtotoxicité (téatogénèse)	Extrait aqueux de réglisse (<i>G. glabra</i>)	Administration orale dans l'eau de boisson Rats mâles: à partir de 9 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour de l'accouplement Rats femelles: à partir de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à GD19 Doses : 500, 1000 ou 2000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	- Aucun effet sur la reproduction et le développement embryonnaire et fœtal - Pas d'effet chez les mères (gain poids corporel, poids des organes*, consommation aliment et eau, signes cliniques) → NOAEL maternelle et embryo-fœtale > 2000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹	(SH Shin, Cho et Jang 2005) (article en koréen)
Effet sur la fonction reproductive masculine	Extrait aqueux de réglisse (<i>G. uralensis</i>)	Administration orale pendant 9 semaines Rats mâles Sprague-Dawley (n=15) Doses : 500, 1000 et 2000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ d'extrait	- Aucun effet significatif sur le poids des organes**, ou sur la motilité et la morphologie des spermatozoïdes et la production quotidienne de sperme → NOAEL > 2000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹	(Sunhee Shin <i>et al.</i> 2008)
Embryotoxicité Fœtotoxicité (téatogénèse)	Glycyrrhizate d'ammonium	Administration orale par l'eau de boisson de GD 7 à 17 Rats mâles Sprague-Dawley (n=16 à 20) Doses : 21, 239 et 680 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	- Chez les mères : polydipsie aux moyenne et forte doses Chez les embryons : ectopie rénale à la faible dose et à la forte dose - Chez les fœtus : hémorragies externes et hématomes aux faible et forte doses, hémorragies interne à la dose moyenne, variations du sternum aux moyenne et fortes doses, variations squelettiques à la plus forte dose → LOAEL embryo-fœtale = 21 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ *** (absence de relation dose-réponse)	(Mantovani <i>et al.</i> 1988)
Embryotoxicité Fœtotoxicité (téatogénèse)	Glycyrrhizate de mono-ammonium	Administration orale (gavage) Doses : 27, 300 et 1000 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ Souris albinos CD-1 et rats femelles albinos Wistar : de GD6 à 15 Hamsters syriens : de GD 6 à 10 Lapines Dutch-Belted : de GD 6 à 18	- Aucune toxicité maternelle - Aucun effet embryotoxique ou téatogène → NOAEL maternelle et fœtale > 1000 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹	(FDRL 1972) (cité dans (JECFA 2006))
Toxicité pour le développement	Glycyrrhizate disodique (pureté non spécifiée)	Administration orale par l'alimentation de GD 0 à 20 Rats Wistar femelles (n=9 à 11) Doses : 60, 290 et 1480 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	- Chez mères : > gain de poids corporel uniquement post-partum aux moyennes et fortes doses sans lien avec consommation alimentaire ; absence de modification du gain de poids corporel pendant la grossesse - Chez fœtus : aucun effet téatogène → NOAEL maternelle et fœtale > 1480 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹	(Itami, Ema et Kanoh 1985)

11β-HSD1, 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase1, GD, jour de gestation

* poids des organes : reins, rate, surrénales, cerveau, hypophyse, poumons, cœur, thymus, thyroïde, ovaires ;

** poids des organes : testicules, prostate, foie, reins, rate, surrénale, cerveau, hypophyse, poumons, cœur, thymus, thyroïde, épидидyme, vésicule séminale ; *** Le SCF a retenu un NOAEL_{embryo-fœtale} de 239 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ en 2003 considérant que les variations sont des effets potentiellement réversibles (SCF 2003).

7.3.2 Études chez l'Homme

Une étude chez 7 hommes exposés à 7 g.j⁻¹ d'une préparation commerciale de réglisse contenant 0,5 g d'acide glycyrrhizique a montré une diminution de la concentration sérique de testostérone à J4 et J7 d'exposition et une augmentation de celle en 17-hydroxyprogestérone à J7 (Armanini, Bonanni et Palermo 1999).

Certaines études ont montré qu'un apport alimentaire élevé de réglisse est associé à une augmentation du risque d'effets néfastes pendant la grossesse, tels que la réduction de l'âge gestationnel ((T. E. Strandberg *et al.* 2001; Cuzzolin *et al.* 2010), cités dans (Nazari, Rameshrad et Hosseinzadeh 2017)) et un risque accru d'accouchement prématuré ((Timo E. Strandberg *et al.* 2002), cité dans (Nazari, Rameshrad et Hosseinzadeh 2017)). Cela pourrait être dû à l'effet de certains constituants de la réglisse sur le métabolisme du cortisol et des prostaglandines ((Lockwood 2002) cité dans (Nazari, Rameshrad et Hosseinzadeh 2017)).

Un cas de prééclampsie a également été rapporté chez une femme consommant de grandes quantités de réglisse et ayant des antécédents familiaux ou génétiques de toxémie gravidique (Hauksdottir *et al.* 2015) cité dans (Nazari, Rameshrad et Hosseinzadeh 2017)).

Une étude a montré que la consommation de réglisse pendant la grossesse était associée à un dysfonctionnement cognitif et à une modification de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les enfants ((Räikkönen *et al.* 2010) cité dans (Nazari, Rameshrad et Hosseinzadeh 2017)). En revanche, une étude prospective (185 femmes enceintes ayant pris des préparations en vente libre contenant de la réglisse pendant leur grossesse, et 370 femmes enceintes n'ayant été exposées à aucun agent tératogène potentiel) n'a pas mis en évidence de risque accru d'effets néfastes sur le fœtus et le nouveau-né liés à la consommation de réglisse (Choi *et al.* 2013). Cette étude a néanmoins montré que le taux de mortinatalité était marginalement plus haut dans le groupe prenant de la réglisse par rapport aux témoins (OR = 7,9 ; IC_{95%} 0,9-71,5 ; p = 0,048), suggérant que les effets de la réglisse sur le risque de mortinatalité devraient être évalués de manière plus approfondie (Choi *et al.* 2013).

7.4 Génotoxicité

La génotoxicité de l'acide glycyrrhizique et de ses sels a été évaluée à travers de nombreuses études réalisées *in vitro* (dans des systèmes eucaryotes et des cellules de mammifères) et *in vivo* (chez le rongeur). Les différents systèmes d'essai utilisés ont permis de couvrir différents marqueurs génotoxiques (altérations primaires de l'ADN, mutations géniques, aberrations chromosomiques).

La plupart des études sont anciennes et les conditions expérimentales mises en œuvre sont souvent assez hétérogènes. Certaines études ont néanmoins été réalisées selon les lignes directrices de l'OCDE. La pureté des éléments d'essai n'est que très rarement renseignée. L'ensemble des résultats suggère que les extraits de réglisse (*Glycyrrhiza glabra* et *Glycyrrhiza uralensis*) ou les divers composants de la réglisse (acide glycyrrhizique et ses sels) ne sont ni génotoxiques ni mutagènes *in vitro* et *in vivo*.

7.5 Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de l'acide glycyrrhizique ou de son sel d'ammonium n'a été identifiée dans la littérature. Néanmoins, le sel de sodium de l'acide glycyrrhizique n'a pas induit de tumeurs dans une étude chez des souris B6C3F1 exposées par l'eau de boisson pendant 96 semaines (Kobuke *et al.* 1985).

7.6 Mécanisme d'action

La prise de réglisse induit des effets similaires à ceux de l'aldostérone et des corticostéroïdes, pouvant conduire à un effet de type pseudohyperaldostéronisme.

L'acide glycyrrhizique et ses métabolites plus particulièrement l'acide glycyrrhétique, n'ont pas d'effets directs sur les récepteurs minéralocorticoïdes, mais inhibent la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 β -OHSD2), au niveau des cellules rénales du tube contourné distal et de la partie corticale du tube collecteur (néphron distal sensible à l'aldostérone) (Eustache *et al.* 2020). Des études d'activités enzymatiques sur microsomes rénaux et sur coupes de reins chez le rat ont montré que l'acide 3-monoglucuronyl-glycyrrhétique est responsable de cette inhibition (Makino 2014, 2021; Morinaga *et al.* 2018).

En conditions physiologiques, la 11 β -OHSD2 assure la sélectivité de la réponse minéralocorticoïde en convertissant le cortisol, ayant une forte affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes, en cortisone, de faible affinité pour ces mêmes récepteurs. L'inhibition de la 11 β -OHSD2 entraîne donc une augmentation significative de la concentration de cortisol actif dans le tissu rénal conduisant à un syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes. L'activation des récepteurs aux minéralocorticoïdes induit une augmentation de la transcription du canal sodique épithélial (ENaC) et également de l'activité de la Na⁺/K⁺-ATPase, ce qui augmente l'entrée de sodium dans les cellules (Figure 7a). Les conséquences finales comprennent une rétention de sodium et d'eau et une excrétion accrue du potassium, augmentant alors le volume sanguin et élevant la pression artérielle. On observe une diminution de la kaliémie, une baisse de la sécrétion de rénine dans les reins, suivie d'une diminution de la production d'aldostérone dans le cortex surrénalien par l'intermédiaire de l'angiotensine II. En outre, les métabolites de l'acide glycyrrhizique, plus particulièrement l'acide glycyrrhétique interviennent dans le développement de l'hypertension par le biais d'une diminution de la production du NO et de l'activation du système de l'endothéline-1 aortique (Figure 7b) qui s'accompagne d'une rigidification vasculaire (Deutch *et al.* 2019).

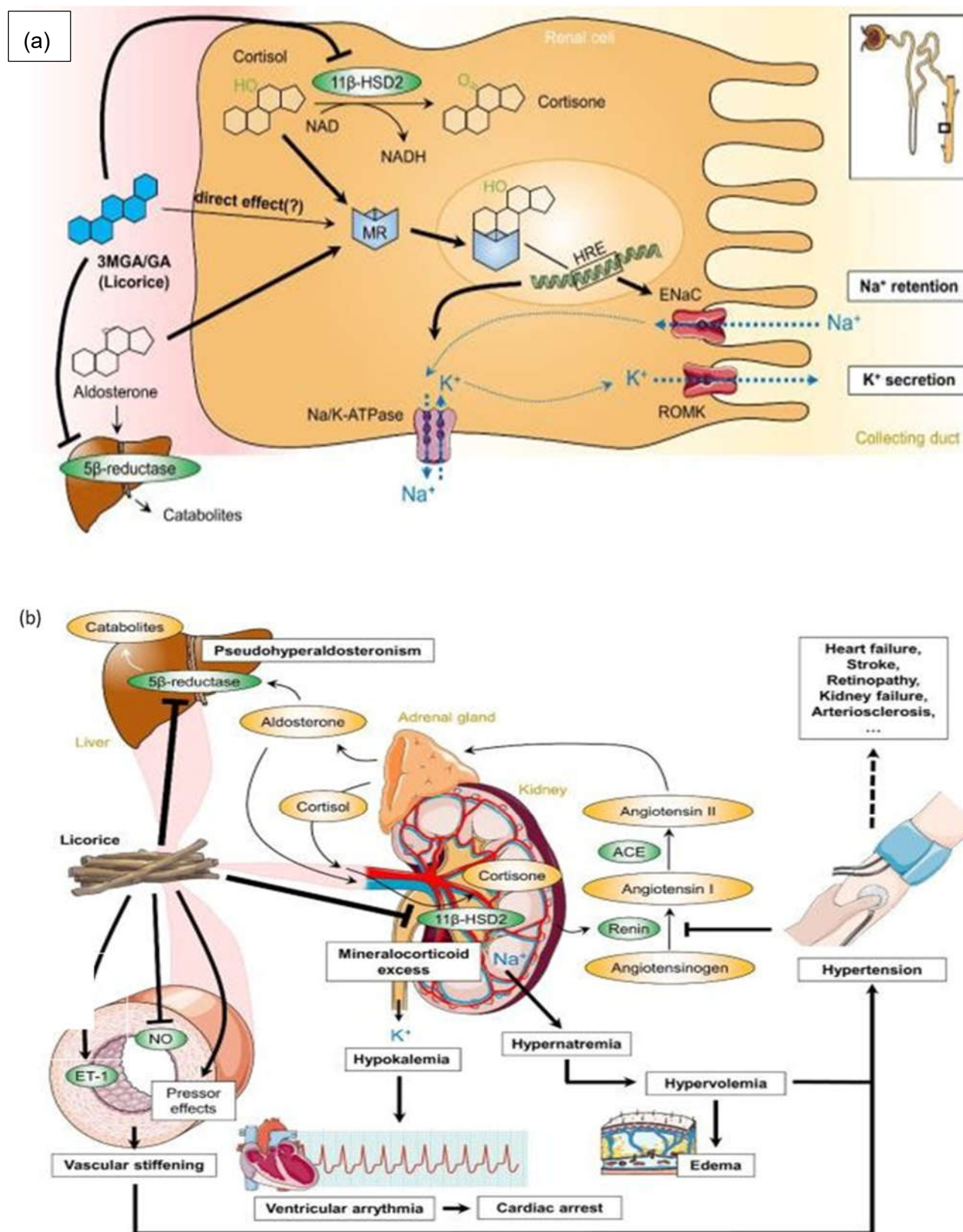


Figure 7 : Mécanismes proposés pour expliquer : (a) le pseudohyperaldostéronisme induit par la réglisse par l'inhibition de la 11β-OHSD2, et (b) et les effets de la réglisse sur le système cardiovasculaire (Adapté de (Deutch *et al.* 2019))

Enfin, il est à noter d'une part que l'effet inhibiteur sur la 11 β -OHSD2 est réversible, d'autre part que des mécanismes physiologiques compensatoires consécutifs au pseudohyperaldostéronisme (comme la dépression du système rénine-angiotensine) peuvent se mettre en place dans un délai de plusieurs mois.

7.7 Recensement des VTR existantes

Plusieurs organismes internationaux ou nationaux reconnus ont eu pour objectif de dériver des valeurs toxicologiques de référence (VTR) par voie orale et ont conclu que les données étaient inadéquates (Tableau 9). D'autres ont cependant recommandé que l'ingestion régulière d'acide glycyrrhizique ne dépasse pas 100 mg.j⁻¹ (SCF 2003, 1991; JECFA 2005, 2006; Efsa 2008; VKM 2018) et (Størmer, Reistad et Alexander 1993b) pour le Nordic Council of Ministers.

En 1993, Størmer *et al.* ont proposé une VTR de 10 mg.j⁻¹ sur la base d'un faisceau de données chez l'Homme montrant que l'acide glycyrrhizique entraînait un pseudohyperaldostéronisme, à partir d'un LOEL (dose minimale entraînant un effet observé) de 100 mg.j⁻¹ auquel un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué (Størmer, Reistad et Alexander 1993a).

En 2000, Van Gelderen *et al.* ont proposé une VTR de 0,2 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ sur la base d'une diminution d'aldostérone, de rénine et de potassium plasmatique observée chez des volontaires exposées pendant 8 semaines (van Gelderen *et al.* 2000). Cette étude a permis d'identifier un NOEL de 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ auquel un facteur d'incertitude interindividuelle (FI_H) de 10 a été appliqué.

En 2003, l'institut néerlandais pour la santé publique et l'environnement (RIVM) a rapporté l'existence d'une ADI (*acceptable daily intake*) de 200 mg.j⁻¹ citée dans une thèse non publiée ((Ploeger *et al.* 2000) citée dans (RIVM 2003)).

Enfin en 2006, Isbrucker et Burdock ont dérivé une VTR comprise entre 0,015 et 0,229 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ à partir de deux études chez le rongeur mettant en évidence un pseudohyperaldostéronisme et une toxicité chronique (Rossi *et al.* 1999; Rossi *et al.* 1994; Kobuke *et al.* 1985). Rossi *et al.* ont exposé par gavage des rats SD femelles à 30 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique ou 15 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acides 18 α - ou 18 β -glycyrrhétiques, pendant 30 jours. Ils ont mis en évidence une augmentation de la pression artérielle et des modifications biochimiques (augmentation de l'excrétion urinaire de K⁺ et Na⁺ et de la concentration sérique de Na⁺) et histologiques (myolyse papillaire légère non réversible après arrêt du traitement, quelques calculs rénaux et expansion du tissu lymphoïde associé aux bronches dès J15) (LOEL = 30 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique ou 15 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ d'acides 18 α - ou 18 β -glycyrrhétiques). Isbrucker et Burdock ont conclu à un NOEL inférieur à 15 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ auquel ils ont appliqué un facteur d'incertitude de 100 afin de prendre en compte les variabilités inter-espèces et interindividuelle. A partir de l'étude de Kobuke *et al.*, n'ayant pas mis en évidence de toxicité chronique chez des souris B6C3F1 exposées à la plus forte dose de glycyrrhizate disodique pendant 96 semaines par l'eau de boisson (femelles : 407 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹, mâles : 229 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹), Isbrucker et Burdock ont retenu un NOEL de 229 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ auquel ils ont appliqué le même facteur d'incertitude (Isbrucker et Burdock 2006).

Quatre VTR ont ainsi été dérivées pour l'acide glycyrrhizique, par Størmer *et al.* en 1993 ; Van Gelderen *et al.* en 2000 ; le RIVM en 2003 et Isbrucker et Burdock en 2006. La méthode de construction de la DJA citée dans le rapport du RIVM de 2003 n'est pas décrite. Les 3 autres VTR sont fondées sur des effets critiques similaires – pseudohyperaldostéronisme de manière

générale ou effets associés à celui-ci – observés chez l'Homme ou chez l'animal. Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont à privilégier par rapport aux données obtenues sur l'animal. Au regard de la disponibilité de données chez l'Homme, la VTR établie par Isbrucker et Burdock, fondée sur 2 études chez l'animal, n'est pas retenue. La VTR établie par Van Gelderen *et al.* ne peut être retenue car, bien que fondée sur des données humaines, elle est construite à partir d'un NOEL de 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹, soit 140 mg.j⁻¹ alors que des effets ont été rapportés à la dose de 100 mg.j⁻¹ dans plusieurs études (Størmer, Reistad et Alexander 1993a; Penninkilampi, Eslick et Eslick 2017). Enfin, la VTR établie par Størmer *et al.* ne peut être retenue du fait de l'absence de justification du choix des facteurs d'incertitude retenus. Ainsi, le CES VSR n'a pas retenu les VTR existantes.

Tableau 9 : Synthèse des VTR et évaluation réalisée par différents organismes ou dans des publications scientifiques

Organismes (année)	Effet critique	Etude clé	Point de départ (PoD)	Facteur d'incertitude (FI)	Valeur
(Størmer, Reistad et Alexander 1993a)	Pseudohyperaldostérisme	7 rapports de cas, 11 essais cliniques	LOEL = 100 mg.j ⁻¹	10	10 mg.j ⁻¹ , soit 0,14 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (70 kg)
(Størmer, Reistad et Alexander 1993b)	Effets indésirables après prise régulière	Études chez Homme	LOAEL _{provisoire} = 100 mg.j ⁻¹ pour adultes	/	/
(van Gelderen <i>et al.</i> 2000)	↘ Aldostérone, rénine et K ⁺ plasmatiques	Étude chez 39 volontaires femmes pendant 8 semaines	NOEL = 2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (soit 140 mg.j ⁻¹ pour 70 kg)	10 (FI _H 10)	0,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
(SCF 1991, 2003)	1991 : données étaient inadéquates pour établir une DJA. Il paraît prudent que l'ingestion régulière ne dépasse pas 100 mg.j ⁻¹ (valeur provisoire). 2003 : même conclusion. 100 mg.j ⁻¹ = niveau de protection suffisant pour majorité de la population				
(RIVM 2003)	ADI = 200 mg.j ⁻¹ ; valeur issue de la thèse (non publiée) de Ploeger, 2000				
(Isbrucker et Burdock 2006)	Pseudohyperaldostérisme, Toxicité chronique	Rossi <i>et al.</i> 1994 et 1999 : 30 jours chez le rat Kobuke <i>et al.</i> , 1985 : 2 ans chez la souris	NOEL = 15-229 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ d'acide glycyrrhizique purifié	100 (FI _A 10, FI _H 10)	0,15-2,29 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
(JECFA 2006, 2005)	L'évaluation de sécurité de l'acide glycyrrhizique devrait être fondée sur les données humaines. La sous-population sensible semble présenter des signes de pseudohyperaldostérisme à des expositions plus faibles que celles produisant des effets dans la population générale MAIS données non utilisables pour attribuer une DJA. Une consommation de 100 mg.j ⁻¹ ne semble pas susceptible de provoquer des effets indésirables chez la majorité des adultes mais des effets sont possibles chez certains individus très sensibles à des doses légèrement inférieures.				
(Efsa 2008)	Niveaux de sécurité = 100 mg.j ⁻¹ (reprise de SCF 2003)				
(VKM 2018)	Demande d'identifier et de caractériser les effets néfastes chez le fœtus et à long terme chez l'enfant → Impossibilité de dériver une VTR par manque de données				

DJA : dose journalière admissible ; ADI : acceptable daily intake ; LO(A)EL : Lowest observed (adverse) effect level ; FI_A : facteur d'incertitude inter-espèce ; FI_H : facteur d'incertitude interindividuelle

8 Construction d'une valeur de référence

La nature d'une valeur toxicologique de référence (VTR) ou valeur toxicologique indicative (VTi) (à court, moyen ou long termes) est déterminée en partie par la durée d'exposition des individus dans les études disponibles mais également par les besoins en évaluation de risques sanitaires. Pour rappel, dans le cadre des VTR, et en lien avec les scénarios généralement pris en compte en évaluation des risques sanitaires chez l'Homme, l'Anses distingue trois types de durée d'exposition :

- pour les expositions court terme, de 1 à 14 jours ;
- pour les expositions moyen terme, de 15 à 364 jours ;
- pour les expositions long terme, à partir de 365 jours.

8.1 Choix de l'effet critique

Les études chez l'Homme ont mis en évidence un pseudohyperaldostérisme à la suite d'une exposition à court, moyen et long termes à l'acide glycyrrhizique avec pour conséquences une augmentation du risque cardiovasculaire. En effet, le pseudohyperaldostérisme induit un risque cardiovasculaire majeur faisant suite à une hypertension (risque d'insuffisance cardiaque) et une hypokaliémie (risque d'arythmies atriale et ventriculaire graves par hyperexcitabilité cellulaire) en jouant sur la balance électrolytique sodium potassium et les troubles hémodynamiques. Ces effets sont réversibles lorsque la rétention hydrosodée et l'hypokaliémie sont stoppées par la normalisation de la balance sodium/potassium. Les études de toxicité subaiguë ou subchronique après administration répétée d'acide glycyrrhizique ou de ses dérivés chez l'animal montrent également des effets similaires (augmentation de la pression artérielle, de l'excrétion urinaire de potassium, rétention hydrosodée, etc.).

Le CES VSR retient comme effet critique le pseudohyperaldostérisme avec pour conséquences une augmentation du risque cardiovasculaire en lien avec l'augmentation de la pression artérielle et l'hypokaliémie.

Les études chez l'Homme ayant mis en évidence un pseudohyperaldostérisme ne permettent pas d'identifier de NOAEL et de relation dose-réponse robuste. Ainsi, le CES VSR a fait le choix de construire une valeur toxicologique indicative (VTi) pour l'acide glycyrrhizique et ses sels. Une VTi est, en effet, un repère toxicologique indicatif moins robuste qu'une VTR, qui présente ainsi un niveau de confiance faible. Elle peut néanmoins être utilisée pour l'évaluation d'un risque. À la différence d'une VTR, une VTi ne devra être utilisée que pour répondre à la situation et au contexte spécifiques qui ont justifié sa construction (Anses à paraître).

En évitant la rétention hydrosodée, le risque cardiovasculaire lié à la consommation d'acide glycyrrhizique est réduit à court terme mais également à moyen et long terme. Ainsi, **le CES VSR considère que la VTi court terme protège des effets induits par une exposition plus longue. En l'absence de données robustes et spécifiques de ces durées d'exposition, le CES VSR ne propose pas de VTi moyen et long termes.**

8.2 Choix de l'étude clé et du point de départ (PoD)

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses à paraître), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal.

L'étude de Størmer *et al.* de 1993 et la méta-analyse de Penninkilampi *et al.* de 2017 mettent en évidence l'effet critique suite à une consommation répétée d'environ 100 mg.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique chez les personnes les plus sensibles. La plupart des personnes qui consomment 400 mg.j⁻¹ d'acide glycyrrhizique ressentent des effets indésirables associés au pseudohyperaldostérisme (Størmer, Reistad et Alexander 1993a).

Ces effets étaient mis en évidence suite à une ingestion d'acide glycyrrhizique d'une durée comprise entre 7 jours et 2 mois dans les études considérées dans la méta-analyse de Penninkilampi *et al.* de 2017 et entre 3 jours à 7 ans dans celles prises en compte dans Størmer *et al.* de 1993.

Le CES VSR retient comme études clés les études de Penninkilampi *et al.* de 2017 et de Størmer *et al.* de 1993 avec un LOEL de 100 mg.j⁻¹, identifié chez les personnes sensibles, comme point de départ afin d'élaborer une VTi court terme.

8.3 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTi court terme à partir du LOEL de 100 mg.j⁻¹ a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses à paraître) :

- Variabilité inter-espèces (FI_A) : 1
- Variabilité interindividuelle (FI_H) : $\sqrt{10}$. Le CES VSR a retenu un FI_H de $\sqrt{10}$ car les effets observés à la dose de 100 mg.j⁻¹ sont observés chez les personnes les plus sensibles (la plupart des personnes ressentent des effets indésirables suite à une exposition de 400 mg.j⁻¹) (Størmer, Reistad et Alexander 1993a). De plus, la sensibilité à l'acide glycyrrhizique varie d'un individu à l'autre. Ces différences de sensibilité peuvent être dues à des différences de toxicocinétique de l'acide glycyrrhizique (cf. chapitre 6) et/ou à un polymorphisme génétique résultant à des niveaux réduits de 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (SCF 2003). En outre, certains groupes de personnes souffrant de troubles tels que de l'hypertension ou des problèmes cardiaques et rénaux peuvent être particulièrement sujets aux effets indésirables de l'acide glycyrrhizique.
- Incertitude liée au point de départ (FI_{L/B}) : $\sqrt{10}$. Le CES VSR a retenu un FI_{L/B} de $\sqrt{10}$, le PoD étant un LOEL (et non un LOAEL).
- Insuffisance des données (FI_D) : 1. Dans son guide méthodologique, le CES recommande d'ajouter un FI_D quand la réalisation de nouvelles études pourrait diminuer la valeur de la VTi. Bien que les nombreuses données disponibles, dont des études chez l'Homme, soient d'une qualité insuffisante pour identifier un NOAEL ou une relation dose-réponse robuste, l'effet critique et son mécanisme d'action sont pour leur part abondamment documentés, notamment chez l'Homme. Le CES VSR a donc retenu un FI_D de 1.

Un facteur d'incertitude global de 10 est donc utilisé pour la construction de la VTi court terme par voie orale.

8.4 Proposition de la valeur

En considérant un poids corporel moyen de 70 kg, une VTi court terme de 0,14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ est proposée pour l'acide glycyrrhizique (Tableau 10). Cette VTi est également applicable aux sels de l'acide glycyrrhizique après l'avoir rapportée à la quantité d'acide glycyrrhizique. Aucune VTR ou VTi moyen et long terme n'a été proposée par manque de données robustes.

Tableau 10 : Valeur toxicologique indicative élaborée pour l'acide glycyrrhizique et ses sels

VR	Organisme	Anses	Anses
	Année	2024	
	Nom	VTi court terme	Aucune proposition de VTR ou VTi moyen et long termes par manque de donnée robuste
	Valeur	0,14 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ (en considérant poids 70 kg) = 10 mg.j ⁻¹	
Population cible		Population générale	
Effet critique		Pseudohyperaldostérisme avec pour conséquences une augmentation du risque cardiovasculaire	
Étude clé	Référence	Penninkilampi <i>et al.</i> 2017 et Størmer <i>et al.</i> 1993	
	Population de l'étude	Homme	
	Exposition (durée, voie)	court terme, voie orale	
Point de départ (PoD)		LOEL = 100 mg.j ⁻¹	
Ajustement temporel		/	
Ajustement allométrique		/	
Facteurs d'incertitude (FI)		10 FI _A : 1, FI _H : √10, FI _{L/B} : √10, FI _D : 1	
Niveau de confiance		Faible par définition d'une VTi	

9 Effets indésirables liés à la consommation de réglisse

9.1 Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois d'avril 2024, l'Anses a reçu 107 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de produits contenant de l'acide glycyrrhizique ou de la réglisse, sous forme d'ingrédient ou d'arôme, quelle que soit sa quantité, pure ou associée à d'autres ingrédients. Parmi ces 107 déclarations, 67 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité fondée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 10 juillet 2019 (Anses 2019c), par le groupe de travail « Nutrivigilance ». Cette analyse est réalisée pour le produit dans son ensemble et non pas indépendamment pour chaque constituant. Seules les 49 déclarations d'imputabilité très vraisemblable (2 cas), vraisemblable (25 cas) et possible (22 cas) sont présentées dans le Tableau 11. Les cas d'imputabilité exclue ou douteuse ne sont pas intégrés à ce tableau.

9.1.1 Nature des effets indésirables, imputabilité et sévérité

La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'effet indésirable est présentée dans la Figure 8 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables)⁴⁶.

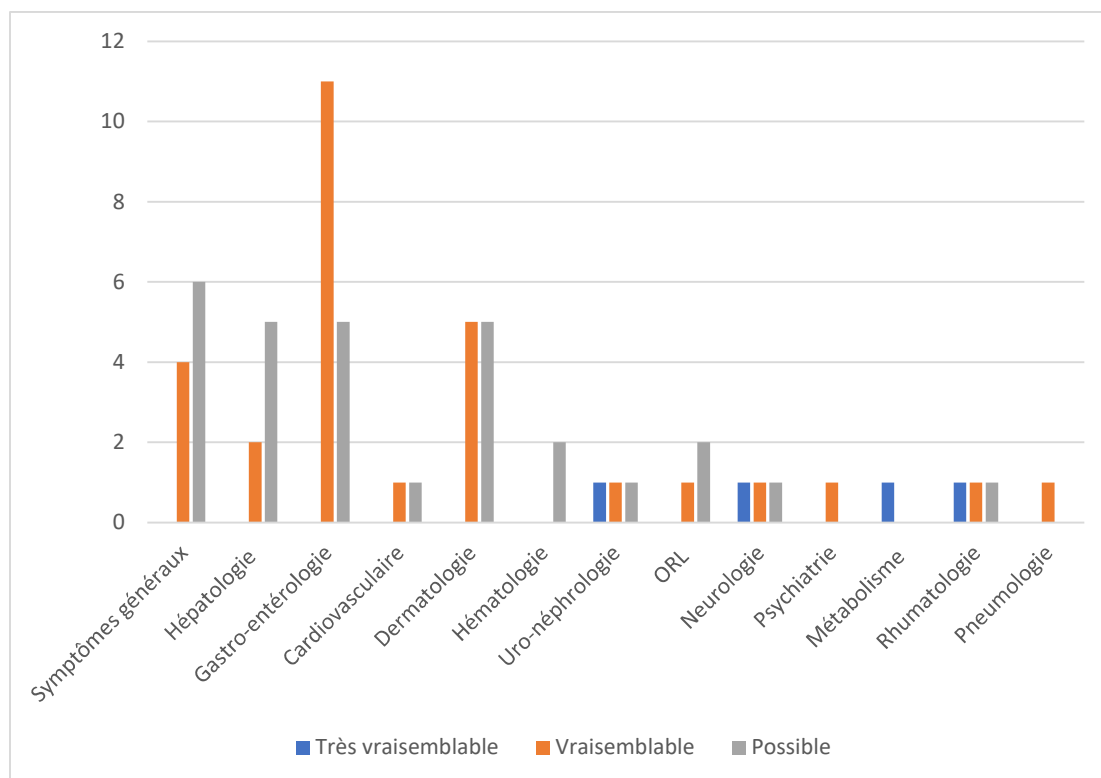


Figure 8 : Répartition des effets indésirables en nutrivigilance pour les produits contenant de la réglisse et de l'acide glycyrrhizique en fonction de leur type et de leur imputabilité (les cas d'imputabilité exclue ou douteuse ne sont pas présentés)

⁴⁶ Les symptômes généraux regroupent les effets indésirables non spécifiques d'un organe tels que les céphalées, les vertiges...

Parmi les cas d'imputabilité possible à très vraisemblable, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont majoritairement des symptômes gastroentérologiques (douleurs abdominales, nausées, ballonnement), dermatologiques (prurit) et des symptômes généraux variés (agitation, fatigue, bouche sèche, etc.).

Seuls deux cas d'hypokaliémie ont été déclarés : un cas était associé à une rhabdomyolyse et à une insuffisance rénale (d'imputabilité très vraisemblable) correspondant aux effets classiquement décrits de l'acide glycyrrhizique (voir 9.5). Ce cas (2018-248 dans le Tableau 11) de sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital a fait l'objet d'un avis spécifique de l'Anses (Anses 2019b). Il impliquait un surdosage manifeste par mésusage du complément alimentaire qui contenait également de la racine de rhubarbe. Cette dernière, par ses propriétés laxatives, peut également entraîner de façon indirecte une hypokaliémie. La sévérité de l'effet indésirable observé dans ce signalement peut être attribuée à l'association de ces deux plantes, consommées en excès. L'autre cas d'hypokaliémie (d'imputabilité possible) était associé à une thrombopénie.

La sévérité des effets indésirables est très majoritairement de niveau 1 (41 cas). Sept cas présentent une sévérité de niveau 3 dont deux avec menace du pronostic vital (un cas présentant une hypokaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale (Anses 2019b), l'autre cas présentant une encéphalopathie métabolique aiguë). Aucun décès n'a été rapporté.

La répartition de ces cas en fonction de l'imputabilité et de la sévérité est présentée dans la Figure 9.

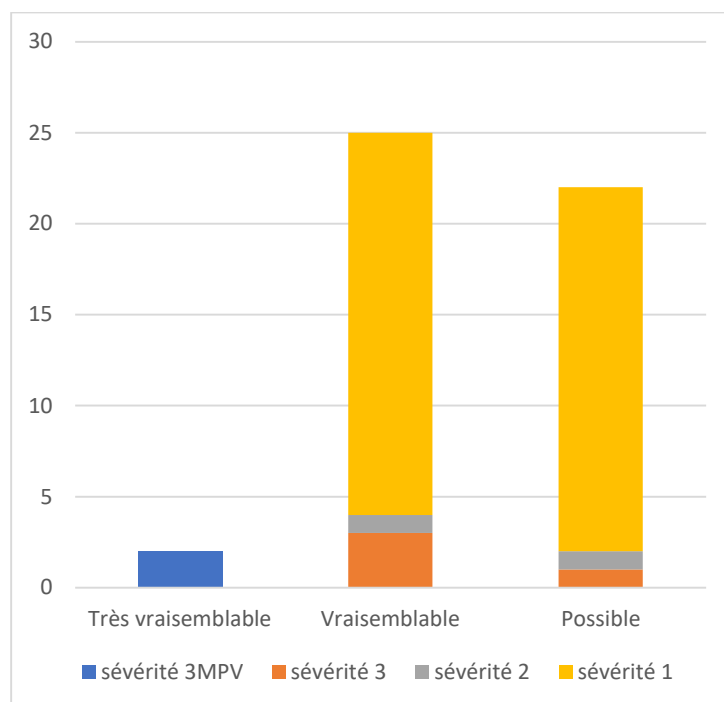


Figure 9 : Répartition des cas analysables de nutrivigilance en fonction de leur imputabilité et de leur sévérité

Tableau 11 : Signalements de nutrivigilance (NV) de produits impliquant la réglisse ou l'acide glycyrrhizique

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2011-013	-Thermo complete® ⁴⁹ (Herbalife) →Poudre de racine de réglisse (<i>G. glabra</i>) (10 mg/comprimé)	F, 43 ans	- Encéphalopathie métabolique aiguë - 7 jours - 2 comprimés/j soit 20 mg/j de poudre de racine de réglisse	3 MPV	Très vraisemblable	Antécédents de méningite à 7 ans, céphalées chroniques Consommation concomitante d'une boisson apportant 73 mg/j de réglisse
2012-005	-Liquid Cleanse® ⁵⁰ (GNC prevention nutrition) →Extrait de racine de réglisse (<i>G. glabra</i>) (dose inconnue)	F, 31 ans	- Cytolyse hépatique, douleurs abdominales - 1 jour - Dose journalière ingérée inconnue	1	Vraisemblable	Consommation associée de 7 autres compléments alimentaires de GNC prevention nutrition dans le cadre d'un programme global à visée « détoxifiante »
2012-198	-Quinoral® capsule verte ⁵¹ (Klorane - Pierre Fabre) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (2,208 mg/comprimé)	F, âge inconnu	- Urticaire, prurit - 5 jours - Dose journalière ingérée inconnue	3	Vraisemblable	Chirurgie pour mélanome en 2007, pas de maladie cutanée ni d'allergie Consommation concomitante de Quinoral® capsule ivoire (Klorane)
2013-055	-Vitalfan® antichute progressive ⁵² (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	H, 48 ans	- Palpitations, rougeur de la face - 15 jours environ - 1 comprimé/j	2	Vraisemblable	Appendicectomie, polypes bénins, allergies à la poussière, au pollen et aux graminées, hémorroïdes, accident vasculaire cérébral ischémique en 1994 révélé par une diplopie ATCD familiaux : extrasystoles chez le père et hypertension chez la mère Pratique du jogging 45 min par semaine (rythme cardiaque : 150/min)

⁴⁷ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

⁴⁸ Le score d'imputabilité intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

⁴⁹ Composition de Thermo Complete® : extrait de thé vert, carbonate de calcium, maté, extrait de cacao, caféine, cannelle, cellulose, acide ascorbique, persil, graines de céleri, graines de fenouil, luzerne cultivée, dioxyde de silicium, enrobage, acide stéarique, réglisse, carboxyméthylcellulose de sodium, stéarate de magnésium

⁵⁰ Composition de Liquid cleanse® : fructose, citron, noix de coco, grenadier, framboise, myrtille, bleuet, mûre, cerise, canneberge, acérola, aloes des barbares (*Aloe vera*), chlorelle, kombu, wakame, nori, endive, artichaut, réglisse, astragale, malt d'orge, haricot mungo, grain de blé, eleuthérocoque, thé jasmin, extrait d'avoine, sureau noir

⁵¹ Composition de Quinoral® capsule verte : huile de pépin de courge, extrait de roquette, quinoa, arôme de réglisse, extrait de quinquina, quinine, complexe cuivre-chlorophylles (E141), oxyde de fer (E172)

⁵² Composition de Vitalfan® antichute progressive : huile de pépin de courge, extrait sec de *Citrus*, extrait de cresson, vitamine E, vitamine B3, B6, B8, sulfate de zinc, vitamine A, arôme de réglisse

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2013-140	- Tisane Detox® ⁵³ (Yogi Tea) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (26,2 %)	F, 73 ans	- Décompensation de cirrhose - 5 mois - 1 sachet/j	3	Possible	Antécédents de cirrhose, d'hypertension portale, d'arthrite inflammatoire, de psoriasis, de dyspnée, d'hépatite A et d'infection à EBV Traitement par Questran® (cholestyramine), Delursan® (acide ursodésychoylique), Atarax® (hydroxyzine chlorhydrate), oméprazole, propranolol, Utrogestan® (progestérone), Œstrodose® (17-β-estradiol)
2013-145	- Tisane Dépurative et Equilibrante Ernst Richter's® ⁵⁴ (Dr Theiss Naturwaren) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (0,4 g par sachet)	F, 62 ans	- Hépatite, bicytopenie - 20 jours - 4 à 5 tasses/j	1	Possible	Sarcoïdose pulmonaire diagnostiquée il y a 30 ans mais sans suivi depuis 10 ans Reflux gastro-œsophagien, syndrome anxiodépressif Pas d'intoxication alcoolique Traitement par Euphytose et homéopathie (<i>Gelsemium</i>)
2013-149	- Axarola bio® ⁵⁵ (Super Diet) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (30 mg/comprimé)	F, 60 ans	- Mélanose colique - 3 mois - 6 comprimés/j	3	Vraisemblable	Constipation
2013-227	- Quinoral® capsule verte ⁵⁶ (Klorane - Pierre Fabre) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (2,208 mg/ capsule)	F, 66 ans	- Vertiges, migraine - 3 jours - 1 capsule/j	1	Vraisemblable	Allergie au gluten
2013-229	- Quinoral capsule verte® ⁴¹ (Klorane - Pierre Fabre) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (2,208 mg/ capsule)	F, 67 ans	- Troubles dyspeptiques - 1 jour - 2 capsules/j	1	Vraisemblable	Consommation concomitante de Quinoral capsule ivoire

⁵³ Composition de Tisane Detox® : réglisse, cannelle, bardane, gingembre, pissenlit, fenouil, anis vert, genévrier, coriandre, cardamome, poivre noir, sauge, giroflier, persil et curcuma

⁵⁴ Composition de Tisane Dépurative et Equilibrante Ernst Richter's® : rhubarbe, réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.), badianier de Chine, feuille de menthe poivrée

⁵⁵ Composition de Axarola bio® : rhubarbe, guimauve, réglisse, radis noir,

⁵⁶ Composition de Quinoral® capsule verte : huile de pépin de courge, extrait de roquette, quinoa, extrait de quinquina, quinine, complexe cuivre-chlorophylles (E141), oxyde de fer (E172), arôme de réglisse

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2014-230	- Infusion Eléphant Digestion légère ⁵⁷ (Lipton) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (9,2 %)	H, 39 ans	Hépatite mixte - environ 6 mois - 1 à 3 prises /j	1	Possible	Consommation concomitante d'autres infusions Diverses automédications dont certains potentiellement hépatotoxiques (AINS)
2014-247	- Gold Max ⁵⁸ (Global Products Europe) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (dose inconnue)	H, 29 ans	-Insuffisance rénale aiguë - 15 jours - Dose inconnue	3	Vraisemblable	Prématuré (33 SA - grossesse gémellaire) Transplantation rénale en juillet 2007 ATCD familiaux : infarctus du myocarde chez le père à 50 ans Traitements médicaux non connus
2014-302	- Vitalfan® antichute progressive ⁵⁹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 38 ans	-Douleurs aux jambes et picotements - 3 jours - 1 comprimé/j	1	Possible	Stérilité traitée par estrava et progestérone depuis 6 mois
2015-128	- Tisane Richter's® Transit ⁶⁰ (Ernst Richter) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (dose inconnue)	F, 63 ans	Pseudomélanose colique -3 ans -1 à 2 tisane par semaine	1	Vraisemblable	Antécédents de constipation chronique et antécédents familiaux de cancers colorectaux Consommation concomitante de Transiphyt
2018-448	- Rhubarbe ⁶¹ (Juvamine) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (12,222 mg, soit 8 à 10 % acide glycyrrhizique)	F, 56 ans	Hypokaliémie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale - 10 mois - Consommation initiale de 3 comprimés/j augmentée progressivement jusqu'à 30 comprimés/j	3MPV	Très vraisemblable	Etat dépressif avec tentative de suicide HTA ancienne non traitée Episodes d'hypokaliémie en 2012 Antécédents de cancer du sein

⁵⁷ Composition de l'Infusion Eléphant Digestion légère® : menthe, verveine, camomille, mélisse, rooibos, menthe poivrée, réglisse, arôme citron, écorce de citron

⁵⁸ Composition de Gold Max® : épimède, ginseng, huile essentielle de cannellier de Ceylan, *Wolfiporia cocos*, racine de *Codonopsis*, rhizome de *Ligusticum* « chanxiang » (*Ligusticum striatum*), angélique, réglisse

⁵⁹ Composition de Vitalfan® antichute progressive : huile de pépin de courge, extrait sec de citrus, extrait de cresson, vitamine E, vitamine B3, B6, B8, sulfate de zinc, vitamine A, arôme de réglisse

⁶⁰ Composition de Tisane Ernst Richter's® transit : rhubarbe, réglisse (*G. glabra* L.), anis vert, feuille de menthe poivrée

⁶¹ Composition de Rhubarbe : rhubarbe, réglisse, guimauve, artichaut, magnésium

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2019-656	- Quantis® Curcuma, mélisse, réglisse ⁶² (LPEV Laboratoire) →Réglisse (<i>G. glabra</i>) (11 % volumique)	H, 3 ans	- Douleurs abdominales - 30 min - 5 mL	1	Possible	sans antécédent connu
2020-231	- Vitalfan® antichute progressive ⁶³ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 56 ans	- Insuffisance rénale aiguë - 3 mois - 1 comprimé/j	1	Possible	Traitement en cours :enalapril/lercanidipine, Kardegic® (acétylsalicylate de lysine), mirtazapine, Esidrex® (hydrochlorothiazide) et Cacit vitamine D3® (calcium carbonate et colécalciférol concentré pulvérulent)
2020-478	- Thermo complete® ⁶⁴ (Herbalife) →Poudre de racine de réglisse (<i>G. glabra</i>) (10 mg/comprimé)	F, 29 ans	- Tachycardie - 8 heures - 4 comprimés	1	Possible	Tabagisme Sous contraception orale Minidril® (lévonorgestrel et éthinylestradiol) Consommation concomitante d'une boisson à base de thé vert et plantes (Thermojetics®)
2021-584	- Vitalfan® antichute progressive ⁶¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 68 ans	- Dyspepsie - 1 jour - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Chimiothérapie et radiothérapie en traitement d'un cancer du sein (2013) Sous traitement : aromasine, Deroxat® (paroxétine) et Flodil® (félodipine)
2021-586	- Vitalfan® antichute progressive ⁶¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	H, 25 ans	- Douleurs abdominales - durée de consommation inconnue - 1 comprimé/j	1	Possible	Sans antécédents médicaux
2021-588	- Vitalfan® antichute progressive ⁶¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, âge inconnu	- Douleurs gastriques - 2 semaines - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Stress (pas de traitement)

⁶² Composition de Quantis® Curcuma, mélisse, réglisse : extrait aqueux de curcuma, de mélisse et de réglisse, jus de citron

⁶³ Composition de Vitalfan® antichute progressive : huile de pépin de courge, extrait sec de citrus, extrait de cresson, vitamine E, vitamine B3, B6, B8, sulfate de zinc, vitamine A, arôme de réglisse

⁶⁴ Composition de Thermo Complete® : extrait de thé vert, carbonate de calcium, maté, extrait de cacao, caféine, cannelle, cellulose, acide ascorbique, persil, graines de céleri, graines de fenouil, luzerne cultivée, dioxyde de silicium, enrobage, acide stéarique, réglisse, carboxyméthylcellulose de sodium, stéarate de magnésium

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2021-589	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, 65 ans	- Décoloration des selles - durée inconnue - dose ingérée inconnue	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2021-590	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, âge inconnu	- Vomissement, pyrosis, dyspepsie - 30 min - 3 comprimés	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-592	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, âge inconnu	- Ballonnement, douleurs abdominales - 2 jours - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-593	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, 26 ans	- Nausées, ballonnements - 1 jours - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-595	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, âge inconnu	- Dyspepsie, ballonnements - après chaque prise pendant 1 mois - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Allergie au gallate de propyl (E310)
2021-596	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, 73 ans	- Douleurs abdominales, fatigue, reflux, nausées, perte d'appétit - 5 jours - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-597	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. glabra) (3,243 mg / comprimé)	F, 37 ans	- Nausées, reflux - 3 j - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-598	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer)	F, 50 ans	- Pyrosis, douleurs abdominales, flatulences	1	Possible	Antécédents médicaux tels que colite, hyperperméabilité, problèmes gastriques et

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
	→Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)		- Délais d'apparition inconnu - 1 comprimé/j			flatulences, suite à la prise de Specialfoldine B9® (acide folique) et Cystine B6®
2021-599	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 44 ans	- Dyspepsie, sensation de brûlures dans la bouche, sécheresse nasal, démangeaisons sur les bras, fatigue - Délais d'apparition inconnu - 1 comprimé/j	1	Possible	Intolérance au sodium causant des gastrites et une bouche sèche Consommation de CA luzerne et ortie avant Vitalfan
2021-601	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 67 ans	- Asthénie - 2 jours - 1 comprimé/j	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2021-602	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 76 ans	- Anxiété, spasmes (dyskinésie) - 1 jour - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	HTA traitée par nebilox®, indapamide, coveram® (périndopril arginine, amlodipine bésilate)
2021-603	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 52 ans	- Arthralgie, gonflements des doigts, gonflements des mains, peau sèche, eczéma, onychoclasie, prurit - 2 jours - Dose inconnue	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2021-611	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 53 ans	- Augmentation des transaminases - 1 mois - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-613	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 41 ans	- Paresthésie, rash, érythème - 1 semaine - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Arrêt de l'effet indésirable quand la consommatrice décide de ne consommer que l'intérieur de la capsule. Possible réaction allergique à l'agent d'enrobage

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2021-614	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 39 ans	- Vertiges, bouche sèche, obligée de s'allonger, tension thoracique - Immédiat : effet survenant après chaque prise - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Fibroadénome du sein (4 ans auparavant)
2021-616	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 70 ans	- Insomnie - 3 jours - Dose inconnue	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2021-617	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 67 ans	- Sensation d'étouffement - Immédiat : effets survenant après ingestion - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Bartholinite et varice Antécédents familiaux de problème cardiaque (père) et d'asthme (mère)
2021-618	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 84 ans	- Saignement du nez, ecchymose - délai d'apparition inconnu - 1 comprimé/j	1	Possible	Pacemaker, hypertension artérielle, arthrite rhumatoïde
2021-620	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 30 ans	- Démangeaisons aux orteils, perte d'équilibre - 3 j - 1 comprimé/j	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2021-621	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 26 ans	- Prurit, pustule - 2 j - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Maladie de Crohn. Alopécie.
2021-622	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (G. <i>glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 72 ans	- Prurit, rash - 15 j - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Varicelle Allergie à la pénicilline Hypertension

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
2021-623	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, âge inconnu	- Prurit - 3 semaines - 1 comprimé/j	1	Possible	Traitement anti-cancer (tamoxifène), alopecie
2021-625	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	F, 65 ans	- Ampoules, prurit - 2 h après chaque prise - 1 comprimé/j	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2021-630	- Vitalfan® antichute progressive ⁵¹ (René Furterer) →Arôme de réglisse (<i>G. glabra</i>) (3,243 mg / comprimé)	H, 29 ans	- Alopécie - délai d'apparition inconnu - 1 comprimé/j	1	Vraisemblable	Sans antécédent médical connu
2021-947	- Thermo complete® ⁶⁵ (Herbalife) → Poudre de racine de réglisse (<i>G. glabra</i>) (10 mg/comprimé)	H, 1 an	- Agitation - 20 minutes - 1 comprimé	1	Vraisemblable	Hernie digestive
2022-229	- Fishing pill 4® - Dan Nan Tai ⁶⁶ (Lee buan soa dispensary) → Réglisse (<i>G. glabra</i>) (69 mg par comprimé)	H, 37 ans	- Sécheresse buccale, céphalées - 2 heures - 46 comprimés	1	Possible	Sans antécédent médical connu
2022-585	- You Gui Wan® ⁶⁷ (Lian Chinaherb) → Poudre de racine de réglisse (<i>G. uralensis</i>)	H, 70 ans	- Hépatite cytolytique -40 jours	2	Possible	Thyroidectomie en 2003, adénocarcinome de la prostate depuis 2019. Il consomme les médicaments suivants: Levothyrox® (lévothyroxine) depuis 2003, Zytiga®

⁶⁵ Composition de Thermo Complete® : extrait de thé vert, carbonate de calcium, maté, extrait de cacao, caféine, cannelle, cellulose, acide ascorbique, persil, graines de céleri, graines de fenouil, luzerne cultivée, dioxyde de silicium, enrobage, acide stéarique, réglisse, carboxyméthylcellulose de sodium, stéarate de magnésium

⁶⁶ Composition de Fishing pill 4 - Dan Nan Tai : menthe poivrée (parties aériennes), giroflier (Bouton floral), menthol, cannelle, réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.), Créosote, belladone. Contient des plantes médicinales de la liste B (dangereuses) de la Pharmacopée française.

⁶⁷ Composition de You gui wan® : racine d'Aconit transformée, cannelle (écorce), racine de Digitale, baie de Goji, écorce d'Eucomine (*Eucommia ulmoides*), racine d'Igname de chine (*Dioscorea opposita*), graine de cuscute, racine de réglisse, graine de troène de Chine, pivoine arborescente, racine d'*Achyranthes bidentata*

Numéro NV	-Nom du produit (Fabricant) →préparation de réglisse (dose)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose journalière ingérée (unités par jour)	Sévérité ⁴⁷	Imputabilité intrinsèque ⁴⁸	Antécédents / commentaires
	(40 mg/g de produit soit 160 mg/j)		- 2 dosettes matin et après-midi (4 g/j)			(abiratérone acétate) 1 g/j, Casodex® (bicalutamide) 50 mg/j, Decapeptyl® (triptoréline) (22,5 mg tous les 6 mois) et prednisone 5 mg/j.
2022-388	- Gui Pi Wan ⁶⁸ (Planeta verd) → Racine de réglisse (<i>G. uralensis</i>) (3,4 %)	H, 73 ans	- Hypokaliémie, thrombopénie - Maximum 3 semaines a priori - 8 granules, 3 fois par jour	1	Possible	Myélodysplasie (anémie réfractaire avec sidéroblaste) traitée depuis 2019 par Revlimid® (lénalidomide). Pratique l'acupuncture
2023-546	- Poudre concentrée 2 ⁶⁹ (Lian Chinaherb) → Racine de réglisse (<i>G. uralensis</i>) (14,88 g/160 g, soit 37,2 mg par gélule)	F, 75 ans	- Elévation des transaminases - 3 semaines - 24 gélules de 400 mg/j	1	Possible	Antécédents d'asthme, affection thyroïdienne, cancer d'une glande endocrine, dyslipidémie, arythmie cardiaque, reflux gastro œsophagien Traitements médicamenteux : Levothyrox® (levothyroxine), atorvastatine; levocetirizine et nebivolol.

⁶⁸ Composition de Gui Pi Wan® : *Wolfiporia extensa*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Ziziphus jujuba*, *Angelica sinensis*, *Radix Astragali Membranacei*, *Radix Codonopsis Pilosulae*, *Arillus Euphoriae Longanae*, *Radix Polygalae Tenuifoliae*, *Radix Glycyrrhizae Uralensis*, *Radix Aucklandiae Lappae*

⁶⁹ Composition de Poudre concentrée 2 : *Wolfiporia extensa*, *Radix Glycyrrhizae Uralensis*, racine de Gingembre, *Pinelliae Rhizoma preparata*, moutarde blanche, *Schisandra chinensis*, *Fritillariae Cirrhosae* (bulbe)

9.1.2 Caractéristiques des consommateurs ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable

Les consommateurs concernés par ces déclarations sont âgés de 1 à 84 ans avec un âge médian de 52,5 ans. Il s'agit de femmes pour 80 % des déclarations. Environ 60 % des consommateurs présentent des antécédents médicaux ou une maladie concomitante (cette information n'est pas disponible pour 34 % des déclarations). Pour 40 % des cas, au moins un médicament ou un autre complément alimentaire est consommé de façon concomitante.

9.1.3 Durée de consommation et caractéristiques des compléments alimentaires ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable

La durée de consommation des compléments alimentaires impliqués va de 1 jour (prise unique) à plusieurs semaines, avec une durée médiane de 3 jours.

La dose de réglisse consommée est connue pour 38 cas. Elle va de 2 mg/j à 3 g/j avec une dose médiane de 3,2 mg/j de poudre de réglisse. Cette dose médiane assez faible peut s'expliquer par le fait que de nombreux cas concernaient du Vitalfan® dans lequel la réglisse était employée en tant qu'arôme, donc présente en faible quantité (voir Tableau 11).

9.2 Cas issus de la toxicovigilance

En octobre 2022, l'Anses a publié un rapport sur les effets indésirables induits par la réglisse consommée dans le cadre alimentaire (Anses 2022). Il s'agissait d'un recueil et d'une analyse des cas rapportés aux centres antipoisons (CAP) au cours de la période 2012-2021. Soixante-quatre cas ont été déclarés, concernant 62 adultes et 2 enfants. Les produits consommés étaient principalement des boissons (hors tisanes) non alcoolisées (32) ou alcoolisées (7), suivis par des confiseries (14), des tisanes (8) et des compléments alimentaires (2). Le tableau clinique le plus souvent rapporté est celui d'un pseudohyperaldostérisme et de ses complications potentiellement graves liées à l'hypertension et/ou l'hypokaliémie concernant des adultes majoritairement. La gravité était forte dans presque la moitié des cas. Un cas de décès a été rapporté, chez un patient avec comorbidités consommant du pastis⁷⁰ avec alcool. Les produits consommés associés au tableau de pseudohyperaldostérisme étaient majoritairement des boissons, et notamment les boissons non alcoolisées (pastis sans alcool et boissons à diluer), de façon majoritairement chronique et avec un usage non conforme (du fait d'une consommation excessive par exemple, les cas associés au pastis sans alcool ont été observés avec des apports quotidiens de 400 à 2000 mL). Pour les confiseries, la présentation clinico-biologique était semblable à celle observée lors de la consommation de boissons, sachant qu'un usage considéré comme non conforme était systématiquement rapporté (par exemple, les cas associés aux cachous ont été observés avec des apports quotidiens de plus d'une boîte). Certains patients de cette étude présentaient un pseudohyperaldostérisme lors d'une consommation considérée comme conforme. Ce type de situation est bien documenté dans la littérature et illustre la grande variabilité interindividuelle de réponse à l'acide glycyrrhizique.

⁷⁰ Le pastis contient de la réglisse

Parmi les cas impliquant les compléments alimentaires, un de chronologie non compatible avec la prise du CA a été exclu. Un cas (2022-229), décrit dans le Tableau 11, a fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par le groupe de travail Nutrivigilance.

9.3 Cas issus de la pharmacovigilance

La base de données de pharmacovigilance a été consultée en juillet 2022 et ne rapporte aucun cas d'effet indésirable associé à la prise de médicaments contenant de l'acide glycyrrhizique.

9.4 Cas recueillis par les vigilances étrangères

9.4.1 Organisation mondiale de la santé

La recherche de déclarations d'effets indésirables associés à la consommation de *Glycyrrhiza glabra* dans la base de données de l'OMS VigiAccess⁷¹ en juin 2024 a permis d'identifier 183 cas : 18 % correspondaient à des troubles gastro-intestinaux, 15 % à des symptômes généraux, 12 % à des problèmes dermatologiques et 6 % à des troubles du système nerveux. 50 % concernaient des personnes asiatiques et 32 % des personnes européennes.

9.4.2 Europe

Début 2023, les agences sanitaires des États membres de l'Union européenne ont été consultées grâce au réseau des points focaux afin d'obtenir les éventuels cas d'effets indésirables qu'ils auraient recueillis. A l'issue de cette consultation, 18 pays sur les 37 consultés ont répondu. Pour 15 d'entre eux, aucun cas d'effets indésirables n'a été identifié. Deux cas cliniques ont été rapportés par la Suède et un par le Royaume-Uni. Dans les 3 cas, la consommation de réglisse était importante (100 g/j de confiserie à la réglisse ; 1 L/j de boisson à la réglisse ; 60 g/j de réglisse, forme non précisée), sur des périodes variant d'un mois à plusieurs années. Les effets indésirables communs aux trois cas sont l'hypertension artérielle et l'hypokaliémie. L'Irlande a également reçu 5 appels à son système de centre antipoison entre 2013 et 2023, rapportant notamment des problèmes digestifs et des céphalées à la suite de consommation de réglisse.

9.4.3 Canada

Pour le Canada, les données ont été recherchées sur le site Canada Vigilance⁷², sur la période du 1^{er} janvier 1965 au 31 août 2023 (dernière date de mise en ligne des cas). Cette base de données recense les effets indésirables liés à la consommation de produits de santé, dont les médicaments et les compléments alimentaires. Durant cette période, 178 déclarations impliquant au moins un produit contenant de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* ou *Glycyrrhiza uralensis* ou espèce non précisée) ou de l'acide glycyrrhizique ont été enregistrées. Les effets indésirables majoritairement rapportés sont d'ordre digestif (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements), des symptômes généraux (fièvre, fatigue, douleur, inflammation, etc.), des

⁷¹ [VigiAccess](#)

⁷² [Search the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database \(hc-sc.gc.ca\)](#)

affections du système nerveux (sensations de vertige, tremblements, céphalées), dermatologiques (rash, érythème, urticaire, prurit) et des troubles du métabolisme et de la nutrition (dont hypokaliémie). Parmi ces 178 déclarations, on compte 7 cas d'hypertension, dont 2 cas d'hypertension artérielle avec hypokaliémie, avec ou sans tableau global de pseudohyperaldostérisme rapporté.

9.4.4 Etats-Unis

La base Medwatch⁷³ de la FDA qui recense les effets indésirables liés à la consommation de médicaments et de compléments alimentaires notamment, a été consultée fin novembre 2023. A cette date, 58 déclarations impliquant au moins un produit contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique ont été enregistrées. Parmi ces 58 cas, seuls 3 ont été considérés comme non sévères. Trente-quatre concernent des hypokaliémies dont 5 sont associées à une hypertension artérielle et au pseudoaldostérisme, et 4 associés à l'hyperaldostérisme, à l'aldostérisme secondaire ou au pseudoaldostérisme (sans HTA). Deux cas d'hyperaldostérisme associés à des myopathies et trois cas d'hypertension ou d'augmentation de la PA ont également été déclarés.

9.5 Cas cliniques rapportés dans la littérature chez l'Homme

De nombreux rapports de cas cliniques d'effets indésirables liés à la consommation de réglisse et ses produits dérivés sont décrits dans la littérature.

Le rapport d'évaluation du comité spécialisé (HMPC) de l'Agence européenne du médicament (EMA 2013) en a analysé une vingtaine entre 1980 et 2010.

Plus de 80 cas ont été relevés dans une actualisation de la bibliographie sur les plantes toxiques couvrant la période 2010-2020 (Bruneton 2020). La moitié de ceux-ci portent sur des cas cliniques typiques (hypertension, hypokaliémie, chute du taux d'aldostérone sérique et de l'activité de la rénine) (10), des cas d'hypokaliémie accompagnés de complications cardiaques (12) (anomalies de l'ECG sans arythmie, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, spasmes coronariens) et des cas d'hypokaliémie accompagnés de complications neurologiques (17) (crampes, paresthésies, faiblesse musculaire, paralysie, rhabdomyolyse).

Dix-sept cas d'effets indésirables de 1991 à 2015 liés à des déséquilibres électrolytiques ont été rapportés dans une revue en 2017 (Nazari, Rameshrad et Hosseinzadeh 2017).

Enfin, 104 rapports de cas portant sur les complications recensées jusqu'en 2023, principalement cardiaques et neurologiques dues à un excès de consommation de réglisse ont été analysés dans une revue récente (Ceccuzzi *et al.* 2023).

Les cas cliniques décrits se produisent souvent (mais pas toujours) avec des consommations excessives de réglisse provenant de sources variées. Ils concernent principalement la consommation de confiseries à la réglisse, mais on trouve également quelques cas avec des boissons (pastis sans alcool, pastis avec alcool, tisanes), une pâtisserie (cake de Pontefract), et du tabac à mâcher. Quelques exemples importants sont résumés dans le Tableau 12.

Dans la majorité des cas, la nature des préparations n'est pas renseignée dans les publications (quantité de réglisse, d'extrait, d'acide glycyrrhizique non connue). Lorsque les doses d'acide

⁷³ [MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program | FDA](#)

glycyrrhizique sont mentionnées, c'est-à-dire dans 7 cas sur 25 figurant dans le Tableau 12, elles vont de 60 mg/j à 350 mg/j. La durée de consommation s'étend de 2 semaines à plusieurs années.

Hypokaliémie et hypertension sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. Ceux-ci peuvent être aggravés par l'utilisation concomitante de médicaments (exemple : interaction avec des contraceptifs ayant un schéma clinique similaire (hypokaliémie, rétention d'eau) voir paragraphe interactions médicamenteuses). Dans 9 cas sur 25 on note une hypokaliémie critique inférieure à 2 mM à l'origine de symptômes particulièrement sévères (rhabdomyolyse, paralysie hypokaliémique, encéphalopathie, fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque). La plupart du temps, les troubles régressent jusqu'à la guérison après un traitement approprié et l'arrêt de consommation du produit incriminé, suite à l'admission en milieu hospitalier, sauf dans quelques cas extrêmes de consommation excessive ayant entraîné une issue fatale (Bedock *et al.* 1985; Edelman *et al.* 2020; Nisse *et al.* 2005; Anses 2022).

Tableau 12. Cas cliniques d'effets indésirables publiés dans la littérature

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
(Bedock <i>et al.</i> 1985)	M, 32, France	Pastis sans alcool (0,7 g/L d'acide glycyrrhizique et 1,4 g d'anéthol)/j Ingestion chronique de quantités pouvant atteindre 0,35 g/j d'acide glycyrrhizique. Quantité totale absorbée estimée à 23 g d'acide glycyrrhizique	-4 mois - Hypertension modérée traitée puis hypokaliémie sévère - Myalgie et faiblesse musculaire suivi d'un arrêt cardiocirculatoire à domicile puis de 40 min de réanimation cardiorespiratoire - L'ECG retrouve des extrasystoles ventriculaires, une fibrillation ventriculaire, des torsades de pointe - Myocardiopathie - Rhabdomyolyse - Pneumopathie - Insuffisance rénale aigue	- Ethylisme chronique (3-6 L/j de vin rouge) - Hépatite alcoolique aiguë régressive après 1 mois d'arrêt de toute consommation d'alcool. Puis début de consommation chronique de pastis sans alcool - Pas d'antécédents cardiaques	- Décès au 7 ^e jour d'hospitalisation malgré les traitements habituels de coma post anoxique	- Quantité d'acide glycyrrhizique connue - Antécédents d'alcoolisme (durée non mentionnée) - Sans antécédents cardiaques	160/110 K=1,8 mM
(Caumes <i>et al.</i> 2004)	M, 52	1 L de « pastis sans alcool » (Cantanis®) tous les 6 jours (soit 70 mg d'acide glycyrrhizique/j)	- 3 ans - Asthénies, céphalées - Myalgies associées à hypokaliémie - Hypertension	- Aucun traitement au long cours - Ethylisme chronique sevré	- Guérison - Amélioration en 6 j après prise en charge de l'hypokaliémie et de l'hypertension	- Bilan à 4 mois après arrêt de la consommation de pastis sans alcool : normalisation de la pression artérielle et des bilans sanguins.	250/130 K=2,09 mM
(Anses 2022)	M, France	Pastis avec alcool Quantité d'acide glycyrrhizique non connue	- Durée de consommation non connue - Hypokaliémie - Troubles du rythme compliqués d'arrêt cardio- respiratoire, en contexte de cirrhose éthylique		- Décès	- La victime souffrait d'atteinte hépatique sérieuse	K=2,87 mM

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
(Eustache <i>et al.</i> 2020)	M, 68, France , Rennes	Pastis avec alcool consommation excessive (1 L tous les 2-3 j) à 170 mg/L d'acide glycyrrhizique correspondant à 70 mg/j	- Nombreuses années - Hypertension modérée oscillante - Hypokaliémie avec pseudohyperaldostérisme	- Hypertension artérielle non traitée - Neuropathie axonale - Erythrodermie psoriasique traitée six mois auparavant par de la phytothérapie - Ethylisme chronique - Intoxication tabagique ancienne sevrée depuis 20 ans	- Guérison	- Chronicité de la consommation de réglisse - Ethylisme chronique	135-165/ 90-95 K=2,5 mM
(Allcock et Cowdery 2015)	F, 45, UK	Infusion à la réglisse 4-6 tasses/j (soit 190 mg/j d'acide glycyrrhizique)	- 1 an - Hypertension - Hypokaliémie modeste - Bouffée de chaleur, sudation nocturne, maux de tête	- Asthme - Syndrome ovarien polykistique - Médicaments pour asthme	- Guérison - Cessation de la consommation de réglisse : normalisation en 2 semaines		162/82 K=3,3 mM
(Blanpain 2023)	F, 49, Belgique	Infusion à la racine de réglisse, 4 à 5x/j (environ 10 g de racines par infusion, soit un total de 50 g/j) correspondant environ à 77 mg/j d'acide glycyrrhizique	- 3 semaines - Hypokaliémie modérée - Hypertension - Œdème (face, membres) - Fatigue intense	- Migraine contrôlée, des années auparavant - Traitement hormonal (prégnénolone, dihydrogestérone, déhydroépiandrosténone (DHEA) - Extraits thyroïdiens	- Guérison - 15 j après arrêt de la consommation de réglisse, normalisation de la pression artérielle et résolution complète de l'œdème. - Pas de récurrence après 3 mois	- Admission aux urgences - Supplémentation en potassium en ambulatoire - 4 jours plus tard, de nouveau admission aux urgences (œdème augmente, PA 160/95) et la patiente déclare avoir consommé de la réglisse	141/92 K=3,1 mM
(Falet, Elkrief et Green 2019)	M, 84, Canada	1 à 2 verres /j d'une boisson maison à base d'extrait de réglisse « erk sous »	- 2 semaines - Hypertension - Maux de tête, - Douleurs de la poitrine (œdème pulmonaire léger),	- Hypertension de longue date - Maladie des artères coronaires - Diabète type 2 - Dyslipidémie	- Guérison 3 semaines après présentation aux urgences (complète résolution du	- Hospitalisation : suppression de la prise de réglisse. - Quitte l'hôpital 13 j après admission avec	196/66 K=2,5 mM

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
			- Fatigue - Hypokaliémie modérée	irbesartan, hydrochlorothiazide, furosémide, acide acétyl-salicylique, metformine, empagliflozine, insuline, ezetimibe, atorvastatine	pseudohyperaldostéro nisme)	ses traitements habituels	
(Omar <i>et al.</i> 2012)	M, 35, Egypte	1 L/j d'une boisson maison à bas d'extrait de réglisse « erk sous »	- 1 mois (mois de Ramadan) - Hypertension, - Hypokaliémie - Paralysie flaccide des membres (grade 1/5) avec hypotonie et hyporéflexie	- Pas d'antécédents médicaux	- Guérison - K normalisé en 10 j - Fonctions motrices retrouvées progressivement	- A l'admission à l'hôpital traitement par spironolactone et supplément potassique	200/110 K=1,8 mM
(Yorgun <i>et al.</i> 2010)	F, 50, Turquie	Extrait de réglisse 2 tasses/j pour éliminer une fatigue généralisée Quantité de réglisse et d'acide glycyrrhizique non connue	- 3 mois - Hypokaliémie sévère - Fibrillation ventriculaire, Syndrome de Brugada (ECG anormal et arythmie gravissime) - Faiblesse généralisée - Douleur dans la poitrine et suées	- Pas d'antécédents ni de traitement	- Guérison	- Admission aux urgences après une syncope - Fibrillation nécessitant une cardioversion électrique	170/100 K=1,77 mM
(Edelman <i>et al.</i> 2020)	M, 54, Etats- Unis	1 à 2 gros paquets de bonbons mous/j (quantité d'acide glycyrrhizique non connue)	- 3 semaines - Hypokaliémie - Fibrillation ventriculaire - Arrêt cardiaque	- Aucun antécédent de maladie cardiaque, respiratoire, rénale, neurologique ou endocrinienne	- Décès 32 h après admission en soins intensifs	- Perte de conscience soudaine dans un restaurant. Les secours sont arrivés en 4 min : - Réanimation cardiorespiratoire - 30 min après l'arrêt initial, arrivée aux	P artérielle non mesurée car patient en état de choc à son arrivée K=2 mM

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
						soins intensifs en cardiologie ; - Administration de catécholamines, de rocuronium et kétamine ; - Intubation trachéale - Le patient est devenu oligurique puis anurique	
(Russo <i>et al.</i> 2000)	M, 42, Italie	50 g de bonbons à la réglisse /j (100 mg d'acide glycyrrhizique)	- Durée non renseignée - Encéphalopathie hypertensive - Maux de tête, nausée, vomissements	- Légère hypertension 6 mois plus tôt non traitée	- Guérison - Traitement initial avec des diurétiques, antihypertenseurs et β -bloquants, 600 mg de K^+ 3x/j - Après l'arrêt de consommation de réglisse, normalisation de la pression artérielle (120/85) et de la kaliémie (4 mM)	Q de réglisse et d'acide glycyrrhizique connues mais pas la durée d'exposition	200/140 K=2,9 mM
(Russo <i>et al.</i> 2000)	M, 46, Italie	40 g de bonbons à la réglisse /j (80 mg d'acide glycyrrhizique)	- Durée non renseignée - Encéphalopathie hypertensive - Asthénie profonde, maux de tête, somnolence faiblesse musculaire	- Consommation d'alcool dans le passé	- Guérison après 4 mois de suivi - Normalisation de la pression artérielle et de la kaliémie - Pas de traitement	- Durée d'exposition inconnue	215/125 K=2,1 mM
(van der Zwan 1993)	M, 15 Pays bas	500 g de bonbons à la réglisse Quantité d'acide glycyrrhizique non renseignée (cela	- Dose unique/ - Encéphalopathie hypertensive avec maux de tête, nausées, vomissements	- Antécédents non renseignés	- Traitement par du dextran puis de l'acétylsalicylate de calcium pendant 3 semaines	- Admission à l'hôpital	200/130 K=4,5 mM

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
		pourrait correspondre à 1 g si on considère que les bonbons contiennent 0,2 % d'acide glycyrrhizique)	- Faiblesse musculaire côté droit - Aphasie expressive partielle		- Aphasie résolue en 1 semaine - Guérison complète après 5 mois		
(Smedeg aard et Svart 2019)	F, 43, Danema rk	70 g/j de bonbons tisane, quantité d'acide glycyrrhizique non renseignée	- Nombreuses années - Hypertension - Hypokaliémie sévère (changement de l'ECG avec arythmie, temps QT allongé)	- Hypertension et myxoedème/ - Médicaments antihypertenseurs - métoprolol, périndopril+ indapamide	- Guérison après administration de K ⁺ et arrêt de réglisse	- Durée d'exposition pas suffisamment précise - Antécédents d'hypertension	177/98 K=1,9 mM
(Eriksson, Carlberg et Hillörn 1999)	F, 70, Suède	40 à 70 g/j de bonbons à la réglisse Quantité d'acide glycyrrhizique non renseignée	- 4 mois - Hypertension, hypokaliémie, tachycardie ventriculaire sévère de type torsades de pointe, menaçant le pronostic vital	- Palpitations occasionnelles 1 mois avant l'admission - Anémie - Pas de traitement particulier	- Guérison	- Antécédents de palpitations occasionnelles et d'anémie - Pas de traitement particulier	150/70 K=2,3 mM
(Banniste r, Ginsburg et Shneerso n 1977)	F, 58, Royaum e Uni	1,8 kg de bonbons à la réglisse /semaine (soit environ 250 g/j de bonbons) Quantité d'acide glycyrrhizique non connue	Durée de consommation non précisée -Hypokaliémie sévère, -Fibrillation ventriculaire -Arrêt cardiaque -Myopathie	- Fatigue et faiblesse des membres pendant un an et la personne commence à consommer une bouteille de vin tonique/j - Traitements associés non renseignés - Traitement : Vitamine B12 pour anémie pernicieuse	- Guérison, 3 mois après arrêt de consommation de réglisse - Fibrillation ventriculaire traitée par massage cardiaque, K ⁺ en IV, puis par voie orale	- Hypokaliémie sévère - Fibrillation ventriculaire	140/80 K=1,3 mM
(Sontia <i>et al.</i> 2008)	F, 55, Canada	Quantités excessive de	- 4 ans après avoir arrêté de fumer	- Hypertension depuis 2 ans/	- Guérison		148–180/ 80–90

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
		confiserie après le sevrage tabagique. 200-250 g/j réglisse noire contenant des extraits de racine de réglisse Quantité d'acide glycyrrhizique non connue	- Hypertension résistante non maîtrisée - Hypokaliémie de longue date	- Traitements aux antihypertenseurs mais pression artérielle toujours élevée - Facteurs de risque: antécédents familiaux d'hypertension et de maladies cardiovasculaires - A l'entrée en clinique, la patiente était sous antihypertenseurs énalapril, amlodipine, et un diurétique type thiazide.	- Supplémentation potassique - Arrêt de consommation de réglisse et 3 mois plus tard K=3,8 mM - Suivi de 18 mois après l'arrêt de consommation de réglisse, normalisation des profils biochimiques et de la pression artérielle		K=2,4 mM
(Heikens <i>et al.</i> 1995)	F, 40, Pays Bas	100-200 g/j de bonbons Quantité d'acide glycyrrhizique non connue	- Durée de consommation non renseignée - Hypertension sévère - Hypokaliémie	- Pas d'antécédents médicaux - Contraception	- Guérison		200/110 K=2,4 mM
(Attout <i>et al.</i> 2020)	F, 30,	Confiseries à la réglisse (300 g/j)	- 6 mois - Hypokaliémie - Faiblesse musculaire progressant en paralysie, téraparésie	- Sans particularité	- Guérison - Normalisation en 2 semaines après administration de KCl pendant 4 jours	1 an de suivi après arrêt de la consommation des confiseries : absence de symptômes ; K=4mM	160/80 K=1,5 mM
(Michaux, Lefebvre et Coche 1993)	F, 47, Belgique	Chewing-gum Stimorol® (2 paquets/j, soit 24 tablettes 5 mg d'acide glycyrrhizique /tablette	- 9 mois - Hypertension rebelle au traitement - Hypokaliémie	- Hypertension artérielle de longue date - aténolol	- Arrêt de la consommation de Stimorol® Evolution clinique et biologique favorable après 4 semaines (Pression artérielle 160/90 mmHg sous		260/140 K=2.85 mM

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
					aténolol et amlodipine ; K=4,15 mM		
(Crean, Abdel- Rahman et Greenwo od 2009)	F, 71, Royaum e Uni	Cake Pontefract à la réglisse pour soigner la constipation grosses quantités	- Plusieurs mois - Hypotension, - Bradycardie - Hypokaliémie sévère - Tachycardie ventriculaire récurrente - Fibrillation ventriculaire	- Antécédents d'hypertension, petit infarctus du myocarde - Pas d'antécédents d'utilisation de laxatifs - Traitement de longue date : antihypertenseurs, bendroflumethazide, lisinopril	- Guérison - Après 6 mois, patiente asymptomatique, taux de K normalisé sur la même combinaison de diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme au moment de l'admission.	Syncope au domicile cardioversion par l'équipe ambulancière puis intubation à l'arrivée à l'hôpital -doses élevées de K+ en IV	66/43 K=1,6 mM
(Meltem <i>et al.</i> 2009)	M, 21, Turquie	Produit en vente libre Tekumut® contenant de la réglisse pour arrêter de fumer (quantités de réglisse et d'acide glycyrrhizique non connue)	- 2 semaines - Hypokaliémie - Hypertension modérée, - Faiblesse musculaire généralisée	- Antécédent de vision double (Diagnostic de sclérose en plaque négatif)	- Guérison 1 semaine après arrêt du Tekumut® et prise de K ⁺	Quantité réglisse et d'acide glycyrrhizique non connue Visite à 2,5 mois : complète normalisation du K .	140/80 K=2,8 mM
(Bisogni, Rossi et Calò 2014)	M, 72, Italie	57 g de « réglisse pure » par semaine pour arrêter de fumer Quantité d'acide glycyrrhizique non connue	-1 mois - Hypertension artérielle - Hypokaliémie sévère - Myopathie : paralysie flacide avec hyporéflexie - Faiblesse musculaire sévère ; douleurs, crampes des jambes, - Œdème périphérique bilatéral	- Hypertension, - Diabète melitus type 2 insulino dépendant pendant 20 ans - Insuffisance rénale chronique depuis 5 ans - Médicaments antihypertenseurs pendant 10 ans.	- Guérison - Après 6 mois d'arrêt de consommation de réglisse, le patient est asymptomatique	Sujet à risques	165/70 K=1,9 mM

Référence	Sexe âge du patient	Produit /quantité	Durée de consommation Effets indésirables	Antécédents/ traitements associés	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires	Pression artérielle K
			- Rhabdomyolyse	à l'admission : ramipril, hydrochlorothiazide			
(Ramchandran <i>et al.</i> 2018)	M, 45, Inde	Tabac à mâcher mélangé à différentes plantes dont l'une comme agent sucrant a révélé la présence d'acide glycyrrhizique Concentration non renseignée 8 à 10 fois/j	- 5 ans - Hypertension - Hypokaliémie - Paralysie périodique : difficulté à se lever, à monter les escaliers - Polyurie	- Hypertension depuis 2 ans - Traitement par telmisartan, amlodipine, aténolol, - Sirop de KCl (3x/j) de manière intermittente pendant les 6 derniers mois	- Guérison quelques semaines à quelques mois après l'arrêt de l'exposition et supplémentation en K ⁺ . - Asymptomatique après 1 an de suivi	Quantité de réglisse et d'acide glycyrrhizique non connue Antécédents d'hypertension Traitement antihypertenseur modifié à l'admission : prazosin-XL et vérapamil	150/100 K=2,8 mM
(Nisse <i>et al.</i> 2005)	M, 67, France	Plus de 150 Blackoids du Dr Meur/j (complément alimentaire); dans un contexte de sevrage tabagique 7,7 mg d'acide glycyrrhizique/ blackoid soit un total de 1,15 g d'acide glycyrrhizique/j (soit 15 mg/kg p.c./24h)	-6 mois -faiblesse musculaire intense -fibrillation ventriculaire→ arrêt cardiaque	- Traité pour dépression : clomipramine, amitryptiline - VitB1, vit B6	- Décès 2 h après admission aux urgences malgré la réanimation	Posologie recommandée: 20 unités de prise/j (3 mg/kg/j)	- Pression artérielle normale K=2 mM

10 Les interactions de la réglisse et ses dérivés avec les médicaments

10.1 Interactions pharmacocinétiques

L'utilisation concomitante de compléments alimentaires et de médicaments peut provoquer des interactions médicamenteuses, entraînant une augmentation ou une diminution de l'exposition aux médicaments et, par conséquent, conduisant à des effets indésirables amplifiés ou à l'inefficacité des médicaments, respectivement (G. Li *et al.* 2017).

Les principaux mécanismes d'interactions médicamenteuses comprennent l'inhibition et l'induction d'enzymes métabolisant les médicaments comme les monooxygénases à cytochrome P450 (CYP) ou de transporteurs d'efflux comme la glycoprotéine P (P-gp, synonyme MDR1, multidrug resistance protein 1)⁷⁴ (G. Li *et al.* 2017).

Plusieurs études ont montré que la réglisse inhibait fortement les CYP suggérant de potentielles interactions médicamenteuses (Husain *et al.* 2021; G. Li *et al.* 2017; X. Wang *et al.* 2013). Celles-ci reposent sur des expérimentations *in vitro*, chez l'animal et sur quelques études cliniques.

10.1.1 Données *in vitro*

Les nombreuses études *in vitro* ont montré que les extraits et composés de la réglisse inhibent l'activité des CYPs de manière très variable selon les différentes espèces et selon les différents isoformes incluant les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2E1, CYP2B6, CYP2D6 (Concentration inhibitrice médiane, CI_{50} de 0,78 à plus de 100 μ M pour les composés, et de 2,08 μ g/mL jusqu'à plus de 100 μ g/mL pour les extraits (Husain *et al.* 2021; G. Li *et al.* 2017; He *et al.* 2015; Usia *et al.* 2006).

Les travaux de Tsukamoto *et al.* 2005 ont montré que l'extrait méthanolique de *Glycyrrhiza uralensis* inhibe potentiellement l'activité catalytique du CYP3A4 (CI_{50} 0,022 mg/mL), alors que les extraits à l'acétate d'éthyle, butanolique et aqueux ne l'affectent pas significativement (Tsukamoto *et al.* 2005). Neuf composés isolés ont montré de puissantes activités inhibitrices du CYP3A4 (CI_{50} 3-20 μ M), en revanche l'acide glycyrrhizique n'inhibait pas le CYP3A4 (Tsukamoto *et al.* 2005), ce qui a été confirmé dans d'autres études (CI_{50} de l'acide glycyrrhizique =175 μ g/mL, soit 213 μ M) (Pandit *et al.* 2011) au contraire de l'acide glycyrrhétique (CI_{50} de 8,19 à 13,79 μ M) (Lv *et al.* 2015; K. Zhao *et al.* 2012).

De nombreuses études rapportent les effets de l'acide glycyrrhizique et de l'acide glycyrrhétique sur la modulation de la P-gp (Feng, Ding et Qiu 2015). L'acide glycyrrhizique (100 μ M), l'acide glycyrrhétique et l'extrait de réglisse augmentent significativement l'activité d'efflux de la P-gp dans des cellules cancéreuses du colon LS 180 (Hou, Lin et Chao 2012). Au contraire, l'acide glycyrrhétique (50 μ M) inhibe l'activité de la P-gp dans les cellules de carcinomes KB-C2 (Nabekura *et al.* 2008) et dans les cellules d'adénocarcinome colorectal Caco-2 (B. Li *et al.* 2014). Dans une étude comparative de l'influence de 70 terpénoïdes sur

⁷⁴ gène ABCB1 pour ATP binding cassette subfamily B member 1

l'efflux médié par la P-gp, l'acide glycyrrhétique était le plus puissant inhibiteur de la P-gp (Yoshida et al. 2006). L'acide 18 α -glycyrrhétique et l'acide 18 β -glycyrrhétique sont des inhibiteurs de OATP1B1 et OATP1B3 (Tian et al 2024). Il y aurait aussi un effet sur BCRP (ABCC2) et MRP2 (ou ABCG2) (Goncalver *et al.*, 2020).

10.1.2 Données chez l'animal

Une étude a montré que l'exposition répétée à de fortes doses d'extraits de réglisse (3138 ou 6276 mg/kg de poids corporel, p.o.) ou d'acide glycyrrhizique (240 ou 480 mg/kg de poids corporel, p.o.) pendant 4 à 10 jours consécutifs pouvaient induire significativement les activités des CYP3A et à un moindre degré celles des CYP1A2, et CYP2B1 chez la souris Swiss Albino CD1 et inhiber les activités des CYP2E1 et CYP1A1 (Paolini *et al.* 1998; Paolini *et al.* 1999).

Plusieurs études chez l'animal ont montré que la réglisse et ses composés modifient la pharmacocinétique de certains médicaments, notamment des anticancéreux, des immunosuppresseurs, des médicaments du système cardiovasculaire, des antiulcéreux et des antiviraux (Feng, Ding et Qiu 2015). Ces interactions sont rassemblées dans le Tableau 26 en Annexe 5.

De plus, des études chez l'animal ont montré que l'acide glycyrrhizique pouvait modifier les paramètres pharmacocinétiques de produits naturels administrés conjointement. Ces études suggèrent la possibilité d'interactions plantes/plantes (H. Wang *et al.* 2020; Sun, Wang et Lv 2019).

Des études pharmacocinétiques sont utiles pour comprendre le mécanisme d'action sous-jacent aux effets de la réglisse dans les préparations combinées largement prescrites en médecine traditionnelle chinoise. Ainsi la réglisse peut influencer la pharmacocinétique de l'aconitine (en cotraitement avec une préparation d'*Aconitum carmichaelii* Debeaux). Les C_{max} et AUC de l'aconitine chez des rats ayant reçu une co-administration de *Glycyrrhiza uralensis* et *A. carmichaelii* par voie orale ont diminué significativement en comparaison avec des rats traités uniquement avec une décoction de *A. carmichaelii* (Jiang *et al.* 2020). D'après les auteurs, cette interaction permettrait de réduire la toxicité et d'améliorer l'efficacité de la préparation d'aconit. Une revue a rapporté d'autres études d'interactions médicamenteuses dans des formulations combinées où la réglisse peut augmenter l'activité des composés d'autres plantes pour accroître l'efficacité de ces préparations (X. Wang *et al.* 2013).

Les études expérimentales chez l'animal citées ci-dessus montrent que la réglisse et/ou l'acide glycyrrhizique peut provoquer des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques en inhibant ou induisant le CYP 3A4 et la P-gp et nécessitent des études cliniques afin d'évaluer de potentielles interactions médicamenteuses significatives chez l'homme.

10.1.3 Données cliniques

Les modifications d'activité du CYP 3A et de la P-gp ont été évaluées dans quelques études cliniques qui sont résumées ci-dessous.

Une étude clinique de phase 1 a été conduite chez 14 femmes saines ménopausées ou en péri-ménopause qui ont reçu un extrait standardisé de *Glycyrrhiza glabra* (acide glycyrrhizique < 1 %) 2 fois par jour pendant 14 jours et un cocktail contenant caféine, tolbutamide (hypoglycémiant oral), alprazolam (benzodiazépine anxiolytique) et dextrométhorphan (antitussif opiacé), substrats des CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2D6 et CYP1A2, respectivement (Liu *et al.* 2023). La pharmacocinétique de chaque substance est évaluée immédiatement

avant et après la supplémentation en extrait de réglisse (AUC, T_{max} , $T_{1/2}$). Il n'a pas été observé de changements dans l'AUC de chaque médicament, et de faibles changements ont été observés pour le T_{max} de la caféine et le $T_{1/2}$ du tolbutamide. Ces résultats montrent que l'extrait standardisé de *Glycyrrhiza glabra* ne provoque aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement significative avec les quatre principales enzymes du cytochrome P450 (Liu *et al.* 2023).

Un essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé par un placebo, croisé en deux phases et réalisé chez 16 adultes volontaires sains a montré que l'administration orale de comprimés de glycyrrhizinate de potassium (150 mg, 2 fois/j pendant 14 jours) était bien tolérée et diminuait l'AUC_{0-inf} (151,3 vs 196,4 ng.h/mL) et la C_{max} du midazolam, hypnotique sédatif (49,3 vs 59,7 ng/mL) de 20 et 12 %, respectivement (Tu, He, *et al.* 2010). Ces résultats montrent que l'acide glycyrrhizique présente un effet inducteur modeste de l'activité du CYP3A4, ce qui est en accord avec les études antérieures réalisées *in vivo* dans lesquelles le prétraitement de rats avec l'acide glycyrrhizique augmente l'aire sous la courbe (AUC) du métabolite hydroxylé du midazolam (1'-hydroxymidazolam) et le rapport AUC 1'-hydroxymidazolam/AUC midazolam (Paolini *et al.* 1998).

Dans un autre essai clinique portant sur 18 hommes adultes sains ayant des génotypes CYP2C19 différents, l'acide glycyrrhizique induit une sulfoxydation de l'oméprazole (antisécrétoire gastrique) catalysée par le CYP3A4, conduisant à des concentrations plasmatiques diminuées de l'oméprazole (Tu, Hu, *et al.* 2010). L'analyse des paramètres pharmacocinétiques a mis en évidence une diminution de 40 % du ratio de l'AUC_{0-inf} de l'oméprazole à l'oméprazole sulfone. Dans la même étude il n'a pas été observé d'effet significatif sur l'hydroxylation de l'oméprazole dépendante du CYP2C-19. Ces études suggèrent que l'extrait de réglisse et les composés purs, principalement l'acide glycyrrhizique, induisent spécifiquement l'expression de cytochrome CYP3A4 (Tu, Hu, *et al.* 2010).

En revanche, dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par un placebo, le traitement par l'acide glycyrrhizique (comprimés, 75 mg d'acide glycyrrhizique 3 fois/j pendant 6 jours) chez l'homme sain (n=14) est bien toléré et aucun effet indésirable n'a été rapporté. Le traitement n'a entraîné aucune altération significative des paramètres pharmacocinétiques (AUC_{0-inf}, AUC₀₋₂₄, C_{max}, T_{max} , $T_{1/2}$) du talinolol (antihypertenseur) (100 mg/kg en dose unique par voie orale au 7^e jour de l'étude) qui est un substrat de la P-gp (M. Yan *et al.* 2013). Les auteurs ont conclu que l'administration d'acide glycyrrhizique n'a pas d'effet inducteur sur l'expression de l'ABCB1. Des études sur l'inhibition directe de l'acide glycyrrhizique sur la fonction de l'ABCB1 lors de l'administration simultanée de l'acide glycyrrhizique et du substrat de l'ABCB1 devraient être envisagées.

Dans une étude conduite chez 6 sujets sains sans antécédents médicaux dans les 12 mois précédant l'étude, la prise de 4 doses de 50 mg/kg d'acide glycyrrhizique par voie orale toutes les 8 h suivie d'une injection IV d'hémisuccinate de prednisolone (glucocorticoïde antiinflammatoire) (96 µg/kg augmente significativement l'AUC de la prednisolone totale et de la prednisolone libre (882±202 vs 591±181 µg.h/L et 182±50 vs 117±27 µg.h/L, respectivement) (Chen *et al.* 1991). La clairance de la prednisolone totale et libre est également significativement diminuée (0,09±0,02 vs 0,13±0,03 L/kg.h et 0,42±0,10 vs 0,64 ±0,16 L/kg.h, respectivement). Le temps de résidence moyen (MRT) de la prednisolone totale et libre est significativement prolongé (7,81±2,30 h vs 4,71±2,02 h et 4,82±1,27 h vs 3,03 ±1,01 h, respectivement). Les auteurs ont suggéré que l'acide glycyrrhizique administré par voie orale pouvait potentialiser les effets de la prednisolone en augmentant sa concentration plasmatique par une inhibition de sa métabolisation (Chen *et al.* 1991). Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude clinique japonaise ayant montré que

l'administration orale d'acide glycyrrhizique potentialisait les effets de la prednisolone chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et de polyartérite noueuse (Ojima *et al.* 1987). Ces mêmes auteurs avaient ensuite montré que l'administration d'acide glycyrrhizique augmentait légèrement le $T_{1/2}$ et l'AUC de la prednisolone (de 16 à 20 %) chez des patients (n=12) ayant reçu 10-30 mg/j de prednisolone pendant au moins trois mois (Ojima *et al.* 1990). Ces résultats indiquent que l'inhibition de la 5 β -réductase hépatique, la 11OH β -HSD 2 et la 20-hydroxystéroïde déshydrogénase par l'acide glycyrrhizique et l'acide glycyrrhétique peut diminuer la clairance de la prednisolone et prolonger sa demi-vie. Des effets additifs sur la rétention de sodium et d'eau et la déplétion en potassium peuvent intervenir (Ojima *et al.* 1990).

10.2 Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques, étayées par des données cliniques trop partielles et contradictoires ont été beaucoup moins étudiées que les interactions pharmacocinétiques, mais ne sont pas à négliger. Elles concernent majoritairement les interactions avec d'autres médicaments qui peuvent aggraver le déséquilibre électrolytique comme avec les diurétiques, les laxatifs stimulants, les digitaliques, les corticostéroïdes, les antihypertenseurs et les contraceptifs oraux (Williamson, Driver et Baxter 2009).

10.2.1 Effets additifs sur l'hypokaliémie

La réglisse peut potentialiser la déplétion potassique et aggraver l'hypokaliémie si elle est administrée en grosses quantités ou sur le long terme avec des diurétiques de l'anse, des diurétiques thiazidiques ou avec des laxatifs et des corticostéroïdes.

10.2.1.1 Diurétiques

Une étude a été conduite chez 10 volontaires sains pour évaluer l'hypokaliémie résultant de l'association de réglisse et d'un diurétique au cours d'un essai randomisé ouvert et croisé. Les sujets ont reçu de faibles doses de réglisse seule (32 g/j de confiserie à 0,13 % (m/m) d'acide glycyrrhizique, soit 41,6 mg de la molécule), ou associées à un diurétique non épargneur de potassium, l'hydrochlorothiazide (25 mg/j), pendant 2 semaines (Hukkanen, Ukkola et Savolainen 2009). Dans le groupe réglisse seule, une légère augmentation du poids de 0,4 kg a été observée, en revanche aucun changement des paramètres physiologiques ou biochimiques (pression artérielle ; fréquence cardiaque ; potassium, sodium, créatinine, plasmatiques ; activité de la rénine ; aldostérone sérique) n'a été constaté. Dans le groupe recevant la réglisse et l'hydrochlorothiazide, 20 % des sujets ont présenté une diminution de 0,32 mM du potassium plasmatique (p=0,0015) et 2 sujets (20 %) ont été éliminés de l'étude du fait d'une hypokaliémie survenue la première semaine. Les auteurs concluent que de faibles doses de réglisse en association avec un traitement à l'hydrochlorothiazide sont associées à un risque élevé d'hypokaliémie chez des sujets sains.

Un cas clinique de paralysie musculaire due à une hypokaliémie a été rapporté chez une femme consommant des quantités excessives de réglisse (40-60 g/j, 3 à 4 paquets de confiseries par jour pendant 3 ans) et, dans le but de perdre du poids, du furosémide (diurétique non épargneur de potassium ; 25-50 mg/j, 3 fois/semaine) le mois précédent son admission à l'hôpital (Famularo, Corsi et Giacanelli 1999; Gardner et McGuffin 2013). Une

amélioration clinique progressive a été constatée après supplémentation avec une solution de potassium.

10.2.1.2 Laxatifs stimulants

L'ingestion de racine de réglisse peut causer une rétention hydrique et une déplétion potassique. La diarrhée chronique causée par l'utilisation à long terme ou par l'abus de laxatifs stimulants tels que séné et suc d'aloès peut conduire à une perte excessive d'eau et de potassium et ainsi conduire également à une déplétion potassique. L'utilisation concomitante de ces plantes peut avoir des effets additifs sur la perte potassique. Bien que cet effet soit mentionné dans certaines revues (*Stockley's Herbal Medicines Interactions 8th edition 2009*) et fasse l'objet de mises en garde, notamment de la part de l'EMA (Anses 2019a; ANSM 2023), peu de données cliniques sont formellement publiées. Un rapport a décrit 4 cas de pseudohyperaldostérisme (hypertension, hypokaliémie, suppression de l'axe rénine-aldostérone) chez des patients prenant des laxatifs contenant de la réglisse (séné 75 %, réglisse 6 %) pour traiter une constipation chronique (Scali *et al.* 1990). Les doses de réglisse étaient élevées, variant de 0,5 à 8 g/j. Il n'est pas possible de dire quelle est la contribution du séné au pseudohyperaldostérisme, puisque les effets observés pourraient être attribués à la réglisse seule.

Une combinaison similaire de réglisse et de rhubarbe (racine ; laxatif stimulant) a fait l'objet d'une saisine de l'Anses à la suite d'un signalement d'hypokaliémie sévère due à la consommation en excès d'un complément alimentaire contenant ces ingrédients. La rhubarbe peut entraîner de façon indirecte une hypokaliémie et l'association avec la réglisse peut être à l'origine de la sévérité de l'effet indésirable observé (Anses 2019c).

10.2.1.3 Digitaliques

La réglisse peut également favoriser les effets toxiques des digitaliques (notamment la digoxine) en raison d'un risque majoré d'hypokaliémie. En effet, dans une étude de cas, un homme âgé de 84 ans traité par de la digoxine (125 µg/j) et du furosémide (à 80 mg/j) s'est plaint de fatigue, œdème dans les extrémités inférieures, et de perte d'appétit, 5 jours après avoir débuté la prise d'un laxatif contenant de la réglisse (400 mg) et de la rhubarbe (1,6 g), 3 fois par jour. Les analyses ont montré une digoxinémie élevée (2,9 ng/mL vs 1 ng/mL lors d'un précédent contrôle), un rythme cardiaque de 30 battements par minute et un faible taux de potassium (2,9 nM) (Harada *et al.* 2002). Dix-huit jours après l'arrêt de digoxine et de laxatifs, le pouls est revenu à 60 battements par minute, le potassium 4,3 mM et le patient a observé une amélioration des symptômes. La raison de cette élévation du taux de digoxine n'est pas claire. Du point de vue du mécanisme d'action la digoxine inhibe la pompe sodium-potassium ATPase impliquée dans le transport de sodium et potassium au travers des membranes des cardiomyocytes. La perte de potassium causée par une combinaison de réglisse, rhubarbe, et diurétiques amplifie la perte potassique des cardiomyocytes, augmentant ainsi la bradycardie.

10.2.1.4 Corticostéroïdes

Dans la partie précédente (10.1), il est mentionné que l'administration d'acide glycyrrhizique (50 mg/kg, *per os*) peut potentialiser les effets de la prednisolone (0,096 mg/kg, voie intraveineuse) en augmentant sa concentration plasmatique par une inhibition de sa métabolisation (Chen *et al.* 1991). Des effets additifs sur la rétention de sodium et d'eau et une déplétion en potassium peuvent également intervenir (Ojima *et al.* 1990).

La signification clinique de ces observations est cependant incertaine car durant l'administration concomitante d'acide glycyrrhizique (225 mg/j) et de dexaméthasone (1,5 mg/j) pendant 7 jours chez 6 sujets sains, en comparaison avec un groupe témoin recevant uniquement l'acide glycyrrhizique, les effets minéralocorticoïdes de l'acide glycyrrhizique sont significativement réduits. La concentration plasmatique et l'excrétion urinaire de cortisol sont réduits jusqu'à 70 % (Kageyama, Suzuki et Saruta 1992; Gardner et McGuffin 2013).

10.2.2 Réglisse et médicaments antihypertenseurs

La réglisse peut réduire les effets des médicaments antihypertenseurs. Comme on l'a vu précédemment (Tableau 12), il y a beaucoup de rapports de cas d'hypertension survenant chez les individus consommant souvent des doses excessives de réglisse à partir de sources variées (confiseries, boissons alcooliques, chewing-gums aromatisés, tabac, infusions à la réglisse, médicaments à base de plantes). Les effets minéralocorticoïdes de la réglisse incluant la rétention de sodium et d'eau (conduisant à l'hypertension) s'opposeraient à l'effet des médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle. Ceci a été mis en évidence dans une étude portant sur 11 patients traités pour de l'hypertension dans laquelle l'administration de 100 g/j de réglisse pendant 4 semaines (150 mg d'acide glycyrrhétique/j) augmentait de manière significative la pression artérielle (PS /PD de 15,9/9,3 mm Hg) en comparaison avec des sujets sains (n=25) prenant la même dose de réglisse (PS/PD 3,5/3,6 mm Hg) (Sigurjonsdottir *et al.* 2003).

10.2.3 Réglisse et contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la susceptibilité à l'acide glycyrrhizique. La littérature décrit quelques cas de femmes développant hypertension et hypokaliémie quand elles consomment de la réglisse de manière concomitante à un contraceptif oral. Des interactions pharmacocinétiques peuvent également s'ajouter (Heikens *et al.* 1995; Gardner et McGuffin 2013).

10.3 Conclusion sur les interactions médicamenteuses

La réglisse ou l'acide glycyrrhizique pouvant entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans des interactions avec les diurétiques hypokaliémants, des laxatifs stimulants et des glucocorticoïdes. De plus, l'hypokaliémie favorise les effets toxiques des digitaliques. Des précautions d'emploi sont donc nécessaires dans les associations de réglisse avec certains médicaments en raison d'un risque d'hypokaliémie additive.

Ainsi, dans le thésaurus des interactions médicamenteuses mis à jour en 2024, la réglisse est mentionnée dans les hypokaliémants⁷⁵.

Ces conclusions sont en accord avec des travaux antérieurs de l'Anses concernant l'extrapolation des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'EMA aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes (Anses 2019a). Les recommandations sanitaires proposées dans cet avis pour l'utilisation de

⁷⁵ [Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM](#)

Glycyrrhiza glabra L. et *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (uniquement pour la partie « racine ») dans les compléments alimentaires sont les suivantes :

- En raison de la présence d'acide glycyrrhizique, et des risques chez la femme enceinte ou allaitante, la consommation de CA contenant une préparation à base de cette partie de plante est formellement contre-indiquée.
- En raison de la présence d'acide glycyrrhizique, avant l'âge de 18 ans, éviter de consommer un CA contenant une préparation à base de cette partie de plante. Réservé à l'adulte.
- Contre-indications : En cas d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique, et de tout trouble de l'équilibre hydro-électrolytique, ne pas consommer de CA contenant une préparation à base de cette partie de plante.
- Contre-indications : En cas de prise de médicaments diurétiques, antihypertenseurs, hétérosides cardiotoniques, corticoïdes, laxatifs stimulants ou d'autres traitements pouvant perturber l'équilibre hydro-électrolytique, ne pas consommer de CA contenant une préparation à base de cette partie de plante.
- Effets indésirables spécifiques : surveiller l'apparition des effets indésirables suivants : hypertension artérielle ; troubles hydro-électrolytiques.
- Contient de l'acide glycyrrhizique métabolisé en acide glycyrrhétique dans l'intestin pouvant entraîner les effets métaboliques suivants :
 - Inhibition du métabolisme du cortisol avec constitution d'un syndrome hyperminéralo-corticoïde, avec hypertension artérielle.
 - Inhibition du métabolisme des prostaglandines.
- Interactions médicamenteuses : surveiller les interactions médicamenteuses suivantes :
 - Interactions de l'acide glycyrrhizique et de son métabolite intestinal l'acide glycyrrhétique avec les médicaments qui interfèrent avec l'équilibre hydro-électrolytique.
- Précaution d'emploi : Ne pas consommer de CA contenant une préparation à base de cette partie de plante pendant plus de 4 semaines.

11 Estimation du risque lié à l'exposition à l'acide glycyrrhizique dans les denrées alimentaires

Afin de caractériser l'exposition de la population française métropolitaine à l'acide glycyrrhizique, une exploitation de la 3^e étude Individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca3) a été menée. Elle porte sur :

1. L'identification des aliments consommés contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique dans l'étude Inca3, en excluant les compléments alimentaires ;
2. Le calcul de l'exposition à l'acide glycyrrhizique dans la population française, séparément chez les enfants et les adultes, en utilisant une approche « réglementaire » utilisant la teneur maximale en acide glycyrrhizique fixée par la réglementation pour les produits alimentaires concernés⁷⁶ ;
3. L'identification des aliments contributeurs pour cette approche ;
4. La description des individus exposés, en fonction de leur âge, sexe et région d'habitation ;
5. La comparaison des expositions observées à la VTi de 0,14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹.

11.1 Identifications des aliments pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique

L'aliment « réglisse » a été recherché dans la liste d'aliments cités dans l'étude Inca3 (Annexe 1) et dans la liste de leurs ingrédients caractéristiques déclarés.

L'acide glycyrrhizique étant autorisé en tant qu'arôme dans les boissons alcoolisées anisées, tous les actes de consommation de boissons de type « apéritif anisé » ont été considérés dans l'étude. De même, les actes de consommation de sirop d'anis sans alcool dilué ou non dans l'eau ont été considérés dans l'étude car ils peuvent contenir l'arôme de réglisse.

Les infusions de type « après repas » ou « digestion » peuvent contenir de la réglisse. En l'absence de données plus précises sur la proportion d'infusion après repas contenant de la réglisse, deux scénarios ont été considérés : le scénario 1 qui inclut tous les actes de consommation d'infusion « après repas » et le scénario 2 qui ne les inclut pas.

11.2 Sélection des actes de consommations correspondant à des familles de produits Oqali

Certains aliments sont susceptibles de contenir de la réglisse en tant qu'arôme ou additif sans qu'ils ne puissent être identifiés parmi les aliments déclarés dans l'étude Inca 3. C'est le cas par exemple de certaines confiseries. Pour identifier ces aliments, la base de données de l'Oqali a été consultée. Cette base de données intègre notamment les listes des ingrédients des produits, permettant de réaliser un état des lieux des ingrédients utilisés dans les produits transformés disponibles sur le marché français. Les aliments de la base sont répartis dans 631 familles regroupées dans 31 secteurs (Annexe 2). Une recherche des aliments comptant

⁷⁶ Règlement (CE) N° 1334/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires

dans la liste des ingrédients ceux relatifs à la réglisse, a été menée. Les ingrédients recherchés ont été les suivants : arôme naturel_réglisse, arôme_réglisse, extrait de réglisse, glycyrrhizine, infusion de réglisse, réglisse, réglisse en poudre.

Parmi les 36 447 produits étiquetant une liste d'ingrédients de l'Oqali, **101 produits** ont indiqué sur leur étiquetage contenir les ingrédients recherchés. Ces produits sont répartis dans 7 secteurs (sur les 31 étudiés), à savoir les confiseries (82 %), les sirops et boissons concentrées à diluer (12 %), les glaces, les apéritifs à croquer, les produits transformés à base de pomme de terre, les plats cuisinés surgelés et les charcuteries (Tableau 13). Très peu d'aliments indiquent la présence de plusieurs ingrédients relatifs à la réglisse.

Tableau 13. Produits suivis par l'Oqali listant parmi ses ingrédients de la réglisse (sous différentes formes) ou de l'acide glycyrrhizique

Secteur Oqali	Famille Oqali	Ingrédient(s) retrouvé(s) (seul ou en association)	Produits avec le ou les ingrédient(s) retrouvé(s)	
			N	%
Confiseries	Réglisses	Extrait de réglisse	25	100
	Réglisses sans sucres	Extrait de réglisse	10	100
	Assortiments de confiseries	Extrait de réglisse	18	34
	Chewing-gums	Extrait de réglisse	2	7,1
	Chewing-gums sans sucres	Extrait de réglisse	4	3,2
		Réglisse	2	1,6
	Pâtes à mâcher	Extrait de réglisse	7	6,4
	Pastilles	Extrait de réglisse	1	3,8
	Pastilles sans sucres	Extrait de réglisse	1	6,3
		Réglisse en poudre	1	6,3
	Bonbons de sucre cuit	Arôme naturel_réglisse	2	1,1
		Extrait de réglisse	2	1,1
		Extrait de réglisse / Arôme naturel_réglisse	1	0,6
	Bonbons de type sucre cuit sans sucres	Extrait de réglisse / Arôme naturel_réglisse	1	1,4
		Extrait de réglisse	3	4,3
	Bonbons gélifiés	Extrait de réglisse	4	1,1
Sirops et boissons concentrées à diluer	Boissons concentrées à diluer sans sucres ajoutés	Arôme_réglisse	6	6,7
		Réglisse	2	2,2
	Sirops	Arôme naturel_réglisse	3	0,5
Glaces et sorbets	Glace pot ≥ 80 mL	Extrait de réglisse	1	1,1
		Réglisse en poudre / Arôme naturel_réglisse / Réglisse	1	1,1
Charcuterie	Jambon et rôti de volaille supérieur	Extrait de réglisse	1	1,4
Apéritifs à croquer	Arachides et graines	Réglisse en poudre	1	0,5
Plats cuisinés surgelés	Féculents cuisinés surgelés	Réglisse	1	0,4
Produits transformés à base de pomme de terre	Chips classiques et ondulées	Réglisse en poudre	1	0,4

Après appariement des données de consommation Inca 3 aux familles Oqali, seuls 1,6 % des actes de consommations correspondent à des familles de produits industriels pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique ($n = 4\,697$). Cet appariement renvoie vers une ou plusieurs familles et un ou plusieurs ingrédients contenant de l'acide glycyrrhizique (extrait de réglisse, réglisse en poudre, arôme de réglisse, etc.).

Afin de ne pas surestimer l'exposition, compte tenu de la faible proportion de produits pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique (tous ingrédients confondus) au sein de certaines familles Oqali identifiées, une seconde sélection a été ensuite opérée pour retenir les actes de consommation finalement comptabilisés comme une consommation d'un produit contenant de l'acide glycyrrhizique (tous ingrédients confondus). Les actes de consommation ont été sélectionnés au prorata du nombre de produits contenant l'élément recherché (tous ingrédients confondus) parmi l'ensemble des produits des familles Oqali appariées, en deux temps :

1. sélection en priorité de tous les actes de consommation dont la facette 06 (description des ingrédients / arômes de l'acte) contient « réglisse » ➔ *110 actes de consommations*
2. pour les aliments restants, étant donné que l'ingrédient « arôme réglisse » peut être présent dans des produits non estampillés « à la réglisse » (ex : chewing-gum menthe eucalyptus, chips au barbecue, pastilles à l'anis, etc.), une sélection aléatoire a été réalisée pour atteindre la proportion calculée, y compris parmi les actes dont la facette 06 est renseignée ➔ *122 actes de consommations*

Ainsi, sur les 4 697 lignes appariées à une famille Oqali avec des produits contenant au moins un ingrédient recherché, seules 232 sont comptabilisées comme une consommation de produits contenant de l'acide glycyrrhizique, soit 4,9 %, sans pondération par les consommations réelles. Il est donc possible que les taux observés entre l'offre et la consommation diffèrent. Pour rappel, les données Oqali fournissent un état de l'offre.

11.3 Attribution d'une teneur en acide glycyrrhizique aux aliments identifiés

Une recherche bibliographique a été menée afin de définir la teneur en acide glycyrrhizique dans les racines de réglisse (voir Tableau 2). A partir de ce tableau, les membres du GT « plantes » ont constaté l'hétérogénéité des données. En effet, les teneurs moyennes dans les échantillons varient de 2 % à 12 % (voir plus de 20 % dans deux publications). Dans le but de proposer une valeur convenant à l'approche maximaliste suivie pour le calcul des expositions, le GT « plantes » a décidé de fixer une teneur maximale à 15 %. Ainsi la teneur en acide glycyrrhizique de la « réglisse en bâton » a été fixée à 150 mg/g pour les calculs d'exposition.

Les résultats de la recherche bibliographique montrent également une teneur moyenne en acide glycyrrhizique dans les thés et infusions de réglisse de 0,13 g/L, pour 59 échantillons analysés (voir Tableau 2). Cette concentration a été retenue pour l'étude d'exposition.

Pour les aliments correspondant à une catégorie réglementaire, les quantités maximales d'acide glycyrrhizique fixée par la réglementation pour les produits alimentaires concernés ont été utilisées. La réglementation concernant l'acide glycyrrhizique et l'acide glycyrrhizique ammoniacé, la valeur maximale entre les deux arômes a été utilisée (Tableau 14).

Tableau 14 : Quantité maximale autorisée en acide glycyrrhizique par catégorie alimentaire réglementaire⁷⁷ concernée par l'étude

Code Catégorie	Catégorie réglementaire	Quantité utilisée (mg/g)	Quantité réglementaire acide glycyrrhizique (mg/kg)	Quantité réglementaire d'acide glycyrrhizique ammoniacé (mg/kg)
3	Glaces de consommation	0,375	375	90
5	Confiseries	1,5	1500	1500
5.3	Chewing-gum	5	5000	5000
8	Viandes	0,025	25	-
11	Sucres, sirops, miel et édulcorants de table	0,1	-	100
14.1	Boissons non alcoolisées	0,2	50	200
14.2	Boissons alcoolisées, y compris les équivalents sans alcool et à faible teneur en alcool	0,55	550	200
15	Amuse-gueules salés prêts à consommer	0,15	-	150

11.4 Identification des aliments et produits industriels consommés dans l'étude Inca3 pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique

Les actes de consommation identifiés comme des aliments pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique dans l'ensemble de la base de consommation Inca3 sont au nombre de 687 pour le scénario 1 (avec les infusions après repas) et 543 pour le scénario 2 (sans les infusions après repas) répartis comme suit en termes de regroupement d'aliments basées sur les catégories réglementaires :

Tableau 15 : Répartition des actes de consommations identifiées comme des aliments pouvant contenir de l'acide glycyrrhizique dans l'ensemble de la base de consommation Inca3 selon deux scénarii d'exposition

Catégories alimentaires	Adultes				Enfants			
	Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Glaces de consommation	1	0,2 %	1	0,2 %	1	0,9 %	1	1,0 %
Confiseries	87	15,0 %	87	19,9 %	62	57,4 %	62	59,0 %
Chewing-gum	55	9,5 %	55	12,6 %	20	18,5 %	20	19,0 %
Viandes	0	-	0	-	1	0,9 %	1	1,0 %
Sirops	10	1,7 %	10	2,3 %	1	0,9 %	1	1,0 %
Boissons non alcoolisées	35	6,0 %	35	8,0 %	8	7,4 %	8	7,6 %
Boissons alcoolisées	167	28,8 %	167	38,1 %	0	-	0	-
Chips	1	0,2 %	1	0,2 %	0	-	0	-
Bâton de réglisse	3	0,5 %	3	0,7 %	0	-	0	-
Boissons chaudes	220	38,0 %	79	18,0 %	15	13,9 %	12	11,4 %
Total	579		438		108		105	

⁷⁷ Règlement (CE) N° 1334/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires

Les catégories alimentaires représentant plus de 5 % des actes de consommation sont les « confiseries » (de 15 à 20 % chez les adultes et de 57 à 59 % chez les enfants), les « Boissons alcoolisées » (de 29 à 38 % chez les adultes), les infusions et thés (de 18 à 38 % chez les adultes et 11 à 14 % chez les enfants), les chewing-gums (de 9 à 13 % chez les adultes et de 18 à 19 % chez les enfants) et les « Boissons non alcoolisées » (de 6 à 8 % chez les adultes et de 7 à 8 % chez les enfants) selon le scénario.

11.5 Estimation de l'exposition à l'acide glycyrrhizique de la population française

A partir de l'ensemble des données préalablement décrites, l'exposition a été estimée chez les enfants d'une part et les adultes d'autres part.

11.5.1 Distribution de l'exposition à l'acide glycyrrhizique

11.5.1.1 Dans la population totale

Au sein de la population française totale, les estimations des expositions moyennes sont similaires quel que soit le scénario d'exposition chez les adultes et chez les enfants. Ainsi, les estimations des expositions journalières moyennes à l'acide glycyrrhizique sont respectivement de 0,07 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les adultes et de 0,009 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les enfants. Cependant, l'exposition à l'acide glycyrrhizique est nulle chez plus de 75 % des adultes et 95 % des enfants (Tableau 16).

Tableau 16 : Description de l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) de la population française totale, estimée à partir des données de consommation de l'étude Inca3 selon deux scénarii d'exposition

	Effectif	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	2121	1	0,07 [0,04-0,10]	0,00	0,00	0,35
		2	0,06 [0,03-0,09]	0,00	0,00	0,28
Enfants	1993	1	0,009 [0,005-0,012]	0,00	0,00	0,00
		2	0,008 [0,005-0,012]	0,00	0,00	0,00

11.5.1.2 Chez les seuls consommateurs de réglisse ou d'acide glycyrrhizique

Si on considère uniquement les consommateurs de réglisse ou d'acide glycyrrhizique, appelés ci-après les sujets exposés, les estimations des expositions moyennes sont quasiment similaires quel que soit le scénario d'exposition chez les adultes et chez les enfants. Ainsi, l'estimation des expositions journalières moyennes à l'acide glycyrrhizique s'élèvent à 0,49 et à 0,55 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les adultes exposés selon les scénarios 1 et 2 respectivement et à 0,20 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ chez les enfants exposés quel que soit le scénario (Tableau 17).

Tableau 17 : Description de l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹) chez les seuls exposés, estimée à partir des données de consommation de l'étude Inca3 selon deux scénarios d'exposition

	n	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	334	1	0,49 [0,32-0,66]	0,20	0,49	1,64
	256	2	0,55 [0,34-0,76]	0,22	0,64	2,88
Enfants	95	1	0,20 [0,16-0,25]	0,15	0,27	0,48
	92	2	0,20 [0,15-0,24]	0,15	0,27	0,48

11.5.2 Estimation des pourcentages de dépassement de la valeur de référence

Chez les adultes, la prise en compte des infusions « après repas » n'a pas d'impact considérable sur le pourcentage d'individus exposés à l'acide glycyrrhizique (14,4 % selon le scénario 1 et 11,5 % selon le scénario 2, Tableau 18). De même, le scénario d'exposition n'a pas d'impact significatif sur le pourcentage d'individus dépassant la VTi de 0,14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (9,1 % selon le scénario 1 et 7,0 % selon le scénario 2). Chez les enfants, le scénario d'exposition n'a aucun impact ni sur le taux d'exposition (4 %), ni sur le pourcentage d'individus dépassant la VTi de 0,14 mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ (2 %).

Tableau 18 : Pourcentage d'individus exposés et de dépassement de la VTi au sein de la population française, à partir des données de consommation de l'étude Inca3 et selon deux scénarios d'exposition

	Scénario	Pourcentage d'individus exposés	Pourcentage de dépassement de la VTi
Adultes	1	14,4 % [12,2 – 17,0]	9,1 % [7,5 - 11,1]
	2	11,5 % [9,5 - 13,8]	7,0 % [5,5 - 9,0]
Enfants	1	4,3 % [3,2 - 5,7]	2,3 % [1,5 - 3,5]
	2	4,2 % [3,1 - 5,6]	2,2 % [1,4 - 3,4]

Si on considère uniquement les personnes consommatrices de produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, environ 60 % des adultes et un peu plus de 40 % des enfants dépassent la VTi.

11.5.3 Identification des aliments contribuant à l'exposition à l'acide glycyrrhizique

Pour la population totale, les principaux aliments vecteurs d'acide glycyrrhizique ont été identifiés en utilisant la nomenclature de l'étude Inca3 constituée de 44 groupes. La contribution moyenne de chaque groupe d'aliment à l'exposition totale a été estimée.

Les principaux groupes d'aliments contribuant à plus de 5 % aux apports en acide glycyrrhizique sont par ordre décroissant :

- Chez les adultes (Tableau 19) :
 - Les **boissons alcoolisées**, à hauteur de 64,3 % selon le scénario 1 et de 71,5 % selon le scénario 2 ;
 - Les **confiseries**, à hauteur de 16,2 selon le scénario 1 et de 18 % selon le scénario 2 ;
 - Les **infusions et thés**, à hauteur de 16,5 % selon le scénario 1 et de 7,3 % selon le scénario 2.
- Chez les enfants (Tableau 20) :
 - Les **confiseries**, à hauteur de 76,5 % selon le scénario 1 et de 78,9 % selon le scénario 2 ;
 - Les **infusions et thés**, à hauteur de 16 % selon le scénario 1 et de 13,4 % selon le scénario 2 ;
 - Les **boissons rafraîchissantes sans alcool**, à hauteur de 5,4 % selon le scénario 1 et de 5,5 % selon le scénario 2.

Les groupes d'aliments vecteurs sont les mêmes chez les individus qui dépassent la VTi et chez ceux qui ne dépassent pas la VTi, que ce soit chez les adultes ou chez les enfants.

Tableau 19 : Contribution des groupes d'aliments de la nomenclature Inca3 à l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et en %) chez les adultes selon deux scénarios d'exposition

Groupes INCA3	Adultes			
	Scénario 1		Scénario 2	
	Expo, moy	% expo	Expo, moy	% expo
Glaces, desserts glacés et sorbets	0,000	0,0 %	0,000	0,0 %
Confiseries et chocolats	0,011	16,2 %	0,011	18,0 %
Sucre et matières sucrantes	0,000	0,0 %	0,000	0,0 %
Boissons rafraîchissantes sans alcool	0,002	2,9 %	0,002	3,2 %
Boissons alcoolisées	0,045	64,3 %	0,045	71,5 %
Boissons chaudes	0,012	16,5 %	0,005	7,3 %
Sandwichs, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	0,000	0,0 %	0,000	0,0 %
Total	0,070	100 %	0,063	100 %

Tableau 20 : Contribution des groupes d'aliments de la nomenclature Inca3 à l'exposition à l'acide glycyrrhizique (en mg.kg pc⁻¹.j⁻¹ et en %) chez les enfants selon deux scénarios d'exposition

Groupes INCA3	Enfants			
	Scénario 1		Scénario 2	
	Expo, moy	% expo	Expo, moy	% expo
Glaces, desserts glacés et sorbets	0,000	2,0 %	0,000	2,1 %
Viandes	0,000	0,1 %	0,000	0,1 %
Confiserie et chocolat	0,007	76,5 %	0,007	78,9 %
Sucre et matières sucrantes	0,000	0,0 %	0,000	0,0 %
Boissons rafraîchissantes sans alcool	0,000	5,4 %	0,000	5,5 %
Boissons chaudes	0,0014	16,0 %	0,0011	13,4 %
Total	0,009	100 %	0,008	100 %

La majorité des personnes dépassant la VTi ne consomment qu'une seule source de réglisse ou d'acide glycyrrhizique : seuls environ 13 % des individus (adultes et enfants confondus) consomment deux sources ou plus dans le scénario 1 et 7 % dans le scénario 2.

11.5.4 Description des individus exposés

Chez les enfants, les résultats montrent que seul le sexe est associé au fait d'être exposé à l'acide glycyrrhizique : une part plus élevée de fille figure parmi les exposés quel que soit le scénario (Tableau 21).

Tableau 21 : Caractéristiques des enfants exposés et non exposés à l'acide glycyrrhizique dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude Inca3 selon deux scénarios d'exposition

Variable	Modalités	n	Scénario 1			Scénario 2		
			Pop exposée	Pop non-exposée	Test ⁷⁸	Pop exposée	Pop non-exposée	Test ⁷⁸
Sexe	Garçon	1020	37,9 % [25,5 - 52,1]	51,7 % [48,5 - 54,9]	*	38,0 % [25,4 - 52,4]	51,7 % [48,5 - 54,9]	*
	Fille	973	62,1 % [47,9 - 74,5]	48,3 % [45,1 - 51,5]		62,0 % [47,6 - 74,6]	48,3 % [45,1 - 51,5]	
Age	0-11 mois	59	-	4,7 %	ns	-	4,7 %	ns
	1-3 ans	159	16,5 % [6,2 - 37,2]	16,2 % [13,2 - 19,7]		16,8 % [6,3 - 37,7]	16,2 % [13,2 - 19,7]	
	4-6 ans	345	22,0 % [12,2 - 36,4]	17,3 % [15,2 - 19,5]		22,4 % [12,4 - 37,1]	17,3 % [15,2 - 19,5]	
	7-10 ans	481	19,8 % [11,9 - 31,1]	22,7 % [20,0 - 25,7]		19,3 % [11,4 - 30,8]	22,8 % [20,0 - 25,7]	
	11-14 ans	543	26,9 % [15,0 - 43,4]	22,7 % [20,1 - 25,6]		26,8 % [14,7 - 43,6]	22,7 % [20,1 - 25,6]	
	15-17 ans	406	14,8 % [8,8 - 23,8]	16,2 % [13,9 - 18,6]		14,7 % [8,7 - 23,9]	16,2 % [13,9 - 18,6]	
Région	Ile-de-France	302	21,5 % [11,6 - 36,3]	17,0 % [13,8 - 20,8]	ns	21,9 % [11,8 - 37,0]	17,0 % [13,8 - 20,7]	ns
	Nord-Ouest	455	14,8 % [6,8 - 29,2]	20,2 % [15,3 - 26,2]		14,2 % [6,3 - 29,1]	20,2 % [15,3 - 26,2]	
	Nord-Est	516	27,0 % [14,6 - 44,4]	27,5 % [22,3 - 33,4]		27,5 % [14,9 - 45,1]	27,5 % [22,3 - 33,4]	
	Sud-Est	416	24,9 % [14,8 - 38,7]	19,4 % [15,1 - 24,6]		24,4 % [14,3 - 38,5]	19,4 % [15,1 - 24,6]	
	Sud-Ouest	304	11,8 % [5,2 - 24,4]	15,9 % [12,3 - 20,3]		12,0 % [5,3 - 24,8]	15,9 % [12,3 - 20,3]	

Chez les adultes, les résultats diffèrent selon le scénario (Tableau 22) :

- dans le cas du scénario 1, seul l'âge est associé au fait d'être exposé à l'acide glycyrrhizique : une part plus élevée d'individus de 45 à 64 ans et de 65 à 79 ans figure parmi les exposés ;
- dans le cas du scénario 2, le sexe et la région sont associés au fait d'être exposé à l'acide glycyrrhizique : une part plus élevée d'hommes et d'individus provenant du sud de la France, notamment de la région Sud-Est, figure parmi les exposés.

⁷⁸ Test du chi2 ; * : pvalue<0,05 ; ns : non significatif

Tableau 22 : Caractéristiques des adultes exposés et non exposés à l'acide glycyrrhizique dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude Inca3 selon deux scénarios d'exposition

Variable	Modalités	n	Scénario 1			Scénario 2		
			Pop exposée	Pop non-exposée	Test [§]	Pop exposée	Pop non-exposée	Test [§]
Sexe	Homme	887	52,7 % [44,9 - 60,5]	47,8 % [44,9 - 50,7]	ns	58,2 % [49,8 - 66,2]	47,2 % [44,4 - 50,1]	*
	Femme	1234	47,3 % [39,5 - 55,1]	52,2 % [49,3 - 55,1]		41,8 % [33,8 - 50,2]	52,8 % [49,9 - 55,6]	
Age	18-44 ans	783	36,6 % [29,3 - 44,6]	47,5 % [44,2 - 50,7]	*	39,2 % [30,4 - 48,7]	46,8 % [43,6 - 50,0]	ns
	45-64 ans	827	41,3 % [32,4 - 50,8]	35,7 % [32,4 - 39,2]		41,8 % [31,8 - 52,5]	35,8 % [32,6 - 39,3]	
	65-79 ans	511	22,1 % [16,6 - 28,8]	16,8 % [15,0 - 18,8]		19,0 % [13,0 - 27,0]	17,4 % [15,6 - 19,3]	
Région	Ile-de-France	262	16,5 % [9,3 - 27,5]	16,4 % [13,9 - 19,2]	ns	14,2 % [8,0 - 23,9]	16,7 % [14,4 - 19,2]	*
	Nord-Est	517	21,6 % [15,2 - 29,8]	28,4 % [23,4 - 34,0]		19,0 % [12,8 - 27,3]	28,5 % [23,5 - 34,2]	
	Nord-Ouest	466	16,4 % [11,0 - 23,9]	20,4 % [15,4 - 26,4]		17,6 % [11,2 - 26,5]	20,1 % [15,2 - 26,0]	
	Sud-Est	473	24,6 % [16,4 - 35,3]	17,6 % [13,4 - 22,8]		26,8 % [17,3 - 39,0]	17,6 % [13,4 - 22,7]	
	Sud-Ouest	403	20,8 % [14,3 - 29,2]	17,2 % [12,8 - 22,7]		22,4 % [15,2 - 31,8]	17,1 % [12,8 - 22,5]	

§Test du chi2 ; * : p-value<0,05 ; ns : non significatif

11.6 Limites des résultats

Les estimations des expositions à l'acide glycyrrhizique sont probablement surestimées. En effet, les quantités d'acide glycyrrhizique considérées dans les aliments soumis à une réglementation spécifique correspondent aux quantités ou teneurs maximales autorisées. Des valeurs plus faibles peuvent donc être présentes dans ces aliments. Par exemple, les boissons alcoolisées anisées analysées par le Service Commun des Laboratoires (SCL) présentent des concentrations en l'acide glycyrrhizique allant de « non détecté » à 207 mg/L, ce qui est bien inférieur à la concentration de 550 mg/kg utilisée pour le calcul des expositions.

Par ailleurs, la méthode de sélection des aliments considérés comme contenant de l'acide glycyrrhizique à partir des données de l'Oqali a été réalisée aléatoirement une fois uniquement, sans différencier les adultes et les enfants. Les expositions individuelles peuvent donc être différentes dans la réalité.

Pour finir, les données utilisées pour les calculs d'exposition sont les données observées à partir de 2 à 3 jours de consommation alimentaire. Il est donc possible qu'elles ne reflètent pas exactement la consommation usuelle sur une longue période ni le niveau d'exposition chronique. Il est donc fort probable que les percentiles élevés soient surestimés, en particulier chez certains consommateurs de boissons alcoolisées anisées. Mais cette approche est protectrice en termes de risques sanitaires. De la même manière, compte tenu du faible nombre d'actes de consommation (687 pour le scénario 1 et 543 le scénario 2) les résultats sur les aliments vecteurs sont également susceptibles d'être influencés par certains niveaux de consommation très élevées relevées chez certains individus.

12 Conclusion et recommandations du GT « Plantes »

Réputée depuis l'Antiquité pour ses propriétés médicinales, la réglisse est aujourd'hui principalement utilisée sous forme d'extrait de ses racines pour aromatiser des confiseries et des boissons anisées alcoolisées ou non (par exemple pastis avec ou sans alcool). Elle est présente dans de nombreux produits sucrés, salés, certaines tisanes « digestives », dans certains compléments alimentaires et comme aromatisant dans des dentifrices ou des médicaments et dans les produits du tabac.

Les molécules actives de la réglisse sont des flavonoïdes et des saponosides triterpéniques, dont le plus abondant est l'acide glycyrrhizique (glycyrrhizine), édulcorant au pouvoir sucrant 50 à 100 fois plus sucrant que le saccharose. L'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium sont autorisés comme arôme alimentaire (E958).

Après analyse des études toxicologiques chez l'animal et chez l'Homme, une valeur toxicologique indicative (VTi) court terme a été établie pour l'acide glycyrrhizique et le glycyrrhizate d'ammonium à $0,14 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ soit 10 mg.j^{-1} si l'on considère une personne de 70 kg. Cette valeur repose sur des études chez l'Homme mettant en évidence un pseudohyperaldostérisme à la suite d'une exposition court, moyen et long terme à l'acide glycyrrhizique, avec pour conséquences un risque cardiovasculaire par une augmentation de la pression artérielle et une hypokaliémie. Au regard de la qualité des données disponibles et des incertitudes sur la toxicité de l'effet critique retenu, le CES VSR a fait le choix de construire une VTi court terme et non pas une valeur toxicologique de référence pour l'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium.

L'exposition par l'alimentation courante hors compléments alimentaires à l'acide glycyrrhizique et à son sel d'ammonium de la population vivant en France métropolitaine a été estimée de façon maximaliste en considérant les limites maximales réglementaires comme teneur dans les aliments, faute de données suffisantes sur les teneurs réelles. Il ressort que 75 % des adultes et 95 % des enfants ne sont pas exposés à l'acide glycyrrhizique par l'alimentation courante, hors compléments alimentaires. L'exposition moyenne à l'acide glycyrrhizique de la population générale est faible et s'élève à environ $0,07$ et $0,009 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez les adultes et les enfants respectivement. Cependant, parmi les personnes consommatrices de produits contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, cette exposition est beaucoup plus élevée et estimée à environ $0,5 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les adultes et $0,2 \text{ mg.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les enfants. Ainsi, chez les personnes exposées, environ 60 % des adultes et un peu plus de 40 % des enfants dépassent la VTi. Les principaux vecteurs d'acide glycyrrhizique sont, chez l'adulte, les boissons alcoolisées (environ 65-70 %), les confiseries (environ 15-20 %) et les boissons chaudes (environ 7-16 %). Chez les enfants les principaux vecteurs sont les confiseries (un peu plus de 75 %), les boissons chaudes (environ 13-16 %) et les boissons rafraîchissantes sans alcool (environ 5 %). Dans la grande majorité des cas (90 % environ) les personnes n'ont consommé qu'une seule source de réglisse ou d'acide glycyrrhizique durant les deux ou trois journées du recueil de consommation.

De nombreux cas de pseudohyperaldostérisme associés à la consommation de réglisse ont été décrits dans la littérature ou recueillis par les systèmes de vigilance. Ces manifestations sont généralement bénignes, bien que dans certains cas elles puissent conduire à des complications menaçant le pronostic vital, telle qu'une arythmie, une paralysie musculaire, une rhabdomyolyse ou un coma. Parmi les cas d'intoxication rapportés aux centres antipoison de

2012 à 2022, les cas graves ont été observés plus fréquemment avec les boissons (pastis avec ou sans alcool, boissons aromatisées) et dans une moindre mesure les confiseries. Le tableau de pseudohyperaldostérisme était associé majoritairement à un usage excessif de boissons et confiseries, mais quelques cas ont été déclarés pour des consommations normales. Lorsque l'évolution a été précisée, elle était favorable dans la plupart des cas, souvent après prise en charge hospitalière et parfois en réanimation. Parmi les cas recueillis par le dispositif de nutrivigilance impliquant des compléments alimentaires contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient majoritairement des symptômes gastroentérologiques (douleurs abdominales, nausées, ballonnements), dermatologiques (prurit) et des symptômes généraux variés (agitation, fatigue, bouche sèche, etc.). Seul un cas d'hypokaliémie, correspondant aux effets classiquement décrits de l'acide glycyrrhizique, a été déclaré. Il était lié à une surconsommation d'un complément alimentaire qui contenait également une plante aux propriétés laxatives.

Un risque d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques a été rapporté dans des modèles expérimentaux *in vitro* et chez l'animal avec comme mécanismes d'action, des effets inhibiteurs ou inducteurs de plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 ou de transporteurs d'efflux comme la glycoprotéine P, avec parfois des données discordantes. Des études cliniques ont permis de confirmer certains résultats. La réglisse et l'acide glycyrrhizique pouvant entraîner une hypokaliémie, ils présentent des interactions pharmacodynamiques avec des diurétiques hypokaliémisants, des laxatifs stimulants et des glucocorticoïdes. L'hypokaliémie favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque, la réglisse peut également augmenter dangereusement le risque d'effets indésirables sévères de médicaments digitaliques⁷⁹ à marge thérapeutique étroite comme la digoxine. L'hypokaliémie potentialisant le risque de torsade de pointe, des interactions entre la réglisse et des médicaments ou plantes susceptibles d'engendrer ces effets indésirables existent. Des précautions d'emploi sont donc nécessaires dans les associations de réglisse avec certains médicaments ou plantes en raison d'un risque d'hypokaliémie additive et d'effets indésirables associés. D'autre part, des interactions existent avec d'autres classes de médicaments, notamment des antihypertenseurs.

Au vu de ces éléments, le GT « Plantes » émet les recommandations suivantes :

Concernant l'alimentation courante, les estimations d'exposition à l'acide glycyrrhizique, réalisées en considérant les limites maximales réglementaires comme teneur dans les aliments, montrent que parmi les consommateurs de réglisse environ 60 % des adultes et près de 40 % des enfants dépassent la VTi. Ainsi, des études supplémentaires visant à mesurer les teneurs en acide glycyrrhizique dans les aliments paraissent nécessaires pour estimer les expositions à cette molécule de manière plus représentative de la réalité. Par ailleurs, des données toxicologiques complémentaires sont nécessaires afin d'établir une valeur toxicologique de référence solide (et pas uniquement une valeur toxicologique indicative). Dans l'attente de ces données, une interrogation persiste sur la nécessité de revoir les doses maximales réglementaires en acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium.

⁷⁹ Les digitaliques sont des substances d'origine végétale, appartenant à la famille des hétérosides cardiotoniques, utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de certaines tachycardies.

Par ailleurs, la réglementation actuelle⁸⁰ prévoit des mentions d'étiquetage indiquant la présence de réglisse si la teneur en acide glycyrrhizique ou son sel d'ammonium dépasse 100 mg/kg d'aliments ou 10 mg/L de boisson, ce qui paraît élevé au regard de la VTi (de 10 mg/j pour une personne de 70 kg). Il suffit ainsi à une personne de consommer un peu plus de 100 g d'aliments ou 1 L de boisson contenant de l'acide glycyrrhizique à ces teneurs pour atteindre la VTi, alors qu'elle ne sera pas nécessairement informée de la présence de cette molécule dans ces aliments. Le GT Plantes estime que le seuil au-delà duquel l'étiquetage est obligatoire est trop élevé et ne permet pas d'informer suffisamment le consommateur de sa consommation d'acide glycyrrhizique. La réglementation prévoit également, lorsque les concentrations en acide glycyrrhizique sont plus élevées (4 g/kg d'aliments, 50 mg/L de boissons non alcoolisées ou 300 mg/L pour les boissons alcoolisées), une mention d'étiquetage indiquant aux personnes souffrant d'hypertension artérielle d'éviter toute consommation excessive de réglisse. Cependant, des cas d'hypertension artérielle graves ont été observés suite à la consommation d'acide glycyrrhizique ou de réglisse chez des personnes ne souffrant pas d'hypertension. Il convient que l'ensemble de la population soit informé des risques associés à la consommation excessive et/ou régulière de réglisse, notamment du risque d'hypertension. Le GT Plantes recommande également d'attirer l'attention des consommateurs sur les risques d'interaction de l'acide glycyrrhizique avec certains médicaments dont l'efficacité ou la sécurité pourraient être altérées par la consommation de réglisse sous toutes ses formes et en déconseiller la consommation excessive et/ou régulière sans avis médical ou pharmaceutique en cas de traitement médicamenteux.

Concernant les compléments alimentaires, étant donné que, chez plus de la moitié des consommateurs de réglisse, l'exposition à l'acide glycyrrhizique dépasse la VTi, le GT « Plantes » leur déconseille de consommer des compléments alimentaires contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique. Le complément alimentaire ne devrait pas conduire à un dépassement de la VTi pour l'acide glycyrrhizique, en tenant compte des apports par l'alimentation courante. Cependant, au regard des incertitudes sur les niveaux d'estimation d'exposition, le GT « Plantes » n'est pas en mesure de proposer une dose journalière maximale ne présentant pas de risque pour l'ensemble de la population, notamment pour les consommateurs d'aliments riches en réglisse (tels que les boissons de type pastis alcoolisées ou non, sirop de réglisse, confiseries, tisanes).

Le GT rappelle également les recommandations relatives à la réglisse émises par l'Anses pour les compléments alimentaires (Anses 2019a) dans le cadre d'un travail visant à extrapoler, aux compléments alimentaires, les recommandations émises dans les monographies de plantes médicinales de l'Agence Européenne du Médicament : la consommation de complément alimentaire contenant de la réglisse est réservée à l'adulte, contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante, ainsi qu'en cas d'hypertension artérielle, de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et de tout trouble de l'équilibre hydro-électrolytique. La prise des médicaments suivants constitue également une contre-indication : diurétiques, antihypertenseurs, hétérosides cardiotoniques, corticoïdes, laxatifs stimulants ou autres traitements pouvant perturber l'équilibre hydro-électrolytique (dont la digoxine). Les interactions médicamenteuses suivantes sont à surveiller : interactions de l'acide glycyrrhizique et de son métabolite intestinal, l'acide glycyrrhétique, avec les médicaments qui

⁸⁰ directive 2004/77/CE du 29 avril 2004 modifiant la directive 94/54/CE en ce qui concerne l'étiquetage de certaines denrées alimentaires contenant de l'acide glycyrrhizique et son sel d'ammonium

interfèrent avec l'équilibre hydro-électrolytique, ainsi que les médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointe. En outre, il convient de ne pas consommer de complément alimentaire contenant de la réglisse pendant plus de 4 semaines.

De manière globale, le GT « Plantes » recommande d'éviter le cumul des sources de réglisse.

Le GT « Plantes » recommande aux médecins d'interroger leurs patients atteints de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, ainsi que leurs patientes enceintes ou allaitantes sur leur consommation de réglisse (par les boissons de type pastis (alcoolisées ou non), les sirops, les confiseries, les tisanes ou les compléments alimentaires). Il recommande de prendre en compte la consommation de réglisse en raison du risque d'interactions médicamenteuses rappelées ci-dessus.

Le GT « Plantes » recommande aux pharmaciens de demander aux personnes souhaitant consommer des compléments alimentaires contenant de la réglisse ou de l'acide glycyrrhizique si elles sont atteintes de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, ou si elles sont enceintes ou allaitantes et si elles consomment par ailleurs de la réglisse (par les boissons de type pastis (alcoolisées ou non), les sirops, les confiseries ou les tisanes). Le cas échéant, il conviendrait de leur déconseiller la consommation de compléments alimentaires contenant de la réglisse.

Le GT « Plantes » recommande aux diététiciens de déconseiller aux personnes atteintes de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, ou aux femmes enceintes ou allaitantes, la consommation de réglisse sous toutes ses formes (par les boissons de type pastis (alcoolisées ou non), les sirops, les confiseries, les tisanes ou les compléments alimentaires).

Le GT « Plantes » recommande aux consommateurs réguliers de réglisse sous toutes ses formes (par les boissons de type pastis alcoolisées ou non, les sirops, les confiseries, les tisanes ou les compléments alimentaires) de demander conseil à un professionnel de santé en cas de pathologies cardiaques ou rénales, d'insuffisance hépatique et d'hypokaliémie, de grossesse ou d'allaitement, ainsi qu'en cas de doute relatif à d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 10 décembre 2024

13 Bibliographie

- Agence du médicament. 1998. *Les Médicaments à base de plantes : septembre 1997. Cahiers de l'Agence*; 3. Paris: Agence nationale du médicament.
- Ahmad, R., A. Alqathama, M. Aldholmi, M. Riaz, M. H. Mukhtar, F. Aljishi, E. Althomali, M. A. Alamer, M. Alsulaiman, A. Ayashy et M. Alshowaiki. 2022. "Biological Screening of Glycyrrhiza glabra L. from Different Origins for Antidiabetic and Anticancer Activity." *Pharmaceuticals (Basel)* 16 (1). <https://doi.org/10.3390/ph16010007>.
- Akao, T., T. Hayashi, K. Kobashi, M. Kanaoka, H. Kato, M. Kobayashi, S. Takeda et T. Oyama. 1994. "Intestinal bacterial hydrolysis is indispensable to absorption of 18 beta-glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats." *J Pharm Pharmacol* 46 (2): 135-7. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1994.tb03756.x>.
- Al-Qarawi, A. A., H. A. Abdel-Rahman, B. H. Ali et S. A. El Mougy. 2002. "Licorice (Glycyrrhiza glabra) and the adrenal-kidney-pituitary axis in rats." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 40 (10): 1525-1527. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00080-7).
- Allcock, Emily et James Cowdery. 2015. "Hypertension induced by licorice tea." *BMJ case reports* 2015: bcr2015209926. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209926>.
- Alsaadi, D. H. M., A. Raju, K. Kusakari, F. Karahan, N. Sekeroglu et T. Watanabe. 2020. "Phytochemical Analysis and Habitat Suitability Mapping of Glycyrrhiza glabra L. Collected in the Hatay Region of Turkey." *Molecules* 25 (23). <https://doi.org/10.3390/molecules25235529>.
- Ałtyn, I. et M. Twarużek. 2020. "Mycotoxin Contamination Concerns of Herbs and Medicinal Plants." *Toxins (Basel)* 12 (3). <https://doi.org/10.3390/toxins12030182>.
- Anses. 2019a. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de la pertinence de l'application des avertissements et recommandations exprimés dans les monographies de plantes médicinales de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) aux compléments alimentaires contenant ces mêmes plantes*. Anses (Maisons-Alfort: Anses).
- Anses. 2019b. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hypokaliémie sévère suite au mésusage du complément alimentaire Rhubarbe® contenant de la réglisse*. Anses (Maisons-Alfort: Anses), 9.
- Anses. 2019c. *Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutravigilance*. Anses (Maisons-Alfort: Anses).
- 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*. Anses (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2022AUTO0077Ra.pdf>, 26 p.
- Anses. 2023. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la mise à jour des fiches de description de danger biologique transmissible par les aliments*. Anses (Maisons-Alfort: Anses).
- Anses. à paraître. *Guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence*. Anses (Maisons-Alfort).
- ANSM. 2023. "Thesaurus des interactions médicamenteuses." : 115-263.
- Ariño, A., M. Herrera, G. Estopañan et T. Juan. 2007. "High levels of ochratoxin A in licorice and derived products." *Int J Food Microbiol* 114 (3): 366-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.08.005>.

- Armanini, D., G. Bonanni et M. Palermo. 1999. "Reduction of serum testosterone in men by licorice." *N Engl J Med* 341 (15): 1158. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910073411515>.
- Asl, M. N. et H. Hosseinzadeh. 2008. "Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds." *Phytother Res* 22 (6): 709-24. <https://doi.org/10.1002/ptr.2362>.
- Attout, Hassene, Andry Randriajohany, Françoise Josse, Vincent Appavoupoule et Yoga Thirapathi. 2020. "Tetraparesis with Major Hypokalaemia and Rhabdomyolysis Induced by Chronic Licorice Ingestion." *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* 7 (4): 001375. https://doi.org/10.12890/2020_001375.
- Avula, Bharathi, Ji-Yeong Bae, Amar G. Chittiboyina, Yan-Hong Wang, Mei Wang, Jianping Zhao, Zulfiqar Ali, Josef A. Brinckmann, Jing Li, Charles Wu et Ikhlas A. Khan. 2022. "Chemometric analysis and chemical characterization for the botanical identification of Glycyrrhiza species (G. glabra, G. uralensis, G. inflata, G. echinata and G. lepidota) using liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry (LC-QToF)." *Journal of Food Composition and Analysis* 112: 104679. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104679>.
- Ayiguli, T., Q. Zhou, X. O. Dong et S. Q. Sun. 2006. "[Study on the identification of standard and false Gancao by Fourier transform infrared spectroscopy]." *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 26 (7): 1238-41.
- Ballin, Nicolai Z., Dorte Møller Larsen, Sofie Tjagvad Jensen, Laila Brock Andersen et Pelle Thonning Olesen. 2023. "Glycyrrhizinic acid in licorice products on the Danish market." *Food Control* 143: 109322. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109322>.
- Baltina, L. A. 2003. "Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine." *Curr Med Chem* 10 (2): 155-71. <https://doi.org/10.2174/0929867033368538>.
- Bannister, B., R. Ginsburg et J. Shneerson. 1977. "Cardiac arrest due to liquorice-induced hypokalaemia." *British Medical Journal* 2 (6089): 738-739. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6089.738-a>.
- Barceloux, D.G. 2008. "Licorice (Glycyrrhiza species)." Dans *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals*. : Wiley & Sons.
- Basar, N., A. D. Talukdar, L. Nahar, A. Stafford, H. Kushiev, A. Kan et S. D. Sarker. 2014. "A simple semi-preparative reversed-phase HPLC/PDA method for separation and quantification of glycyrrhizin in nine samples of Glycyrrhiza glabra root collected from different geographical origins." *Phytochem Anal* 25 (5): 399-404. <https://doi.org/10.1002/pca.2507>.
- Bedock, B., A. Janin-Mercier, P. Jouve, D. Lamaison, J. Meyrieux, P.N. Chipponi et J.P. Haberer. 1985. "Intoxication mortelle par le pastis sans alcool." *Ann. Fr. Anesth. Réanim* 4 (4): 374-377.
- Bernardi, M., P. E. D'Intino, F. Trevisani, G. Cantelli-Forti, M. A. Raggi, E. Turchetto et G. Gasbarrini. 1994. "Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers." *Life Sci* 55 (11): 863-72. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)90042-6).
- Bisogni, Valeria, Gian Paolo Rossi et Lorenzo A. Calò. 2014. "Apparent mineralcorticoid excess syndrome, an often forgotten or unrecognized cause of hypokalemia and hypertension: case report and appraisal of the pathophysiology." *Blood Pressure* 23 (3): 189-192. <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.832967>.
- Blanpain, Jean-Samuel. 2023. "A Licorice-Flavored Edema: A Case Report of Glycyrrhizic Acid Toxicity From Chronic Licorice Root Consumption." *Cureus* 15 (1): e34425. <https://doi.org/10.7759/cureus.34425>.

- Bresch, H., M. Urbanek et M. Nusser. 2000. "Ochratoxin A in food containing liquorice." *Nahrung* 44 (4): 276-8. [https://doi.org/10.1002/1521-3803\(20000701\)44:4<276::Aid-food276>3.0.Co;2-a](https://doi.org/10.1002/1521-3803(20000701)44:4<276::Aid-food276>3.0.Co;2-a).
- Bruneton, J. 2016. *Pharmacognosie: Phytochimie, plantes médicinales*. Lavoisier Tec & Doc.
- Bruneton, J. 2020. *Plantes toxiques 2010-2020 , actualisation bibliographique commentée. version 01-09/10/20 - Version 03 18/05/2023*.
- Cantelli-Forti, G, F Maffei, P Hrelia, F Bugamelli, M Bernardi, P D'Intino, M Maranesi et M A Raggi. 1994. "Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics." *Environmental Health Perspectives* 102 (suppl 9): 65-68. <https://doi.org/doi:10.1289/ehp.94102s965>.
- Caumes, Jean-Luc, Jean-Ariel Bronstein, Martial Richecœur et Anne-Sylvie Lipovac. 2004. "[Hypermineralocorticoidism induced by very low doses of "alcohol free pastis"]." *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* 28 (10 Pt 1): 917-918. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(04\)95159-7](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(04)95159-7).
- Ceccuzzi, Giovanna, Alessandro Rapino, Benedetta Perna, Anna Costanzini, Andrea Farinelli, Ilaria Fiorica, Beatrice Marziani, Antonella Cianci, Federica Rossin, Alice Eleonora Cesaro, Michele Domenico Spampinato, Roberto De Giorgio et Matteo Guarino. 2023. "Liquorice Toxicity: A Comprehensive Narrative Review." *Nutrients* 15 (18): 3866.
- Chen, M. F., F. Shimada, H. Kato, S. Yano et M. Kanaoka. 1991. "Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone." *Endocrinol Jpn* 38 (2): 167-74. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.38.167>.
- Chen, Q., H. Chen, W. Wang, J. Liu, W. Liu, P. Ni, G. Sang, G. Wang, F. Zhou et J. Zhang. 2017. "Glycyrrhetic acid, but not glycyrrhizic acid, strengthened entecavir activity by promoting its subcellular distribution in the liver via efflux inhibition." *Eur J Pharm Sci* 106: 313-327. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.015>.
- Cheng, M., J. Zhang, L. Yang, S. Shen, P. Li, S. Yao, H. Qu, J. Li, C. Yao, W. Wei et D. A. Guo. 2021. "Recent advances in chemical analysis of licorice (Gan-Cao)." *Fitoterapia* 149: 104803. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104803>.
- Choi, June-Seek, Jung-Yeol Han, Hyun-Kyong Ahn, Hyun-Mee Ryu, Moon-Young Kim, Jin-Hoon Chung, Alejandro A. Nava-Ocampo et Gideon Koren. 2013. "Fetal and neonatal outcomes in women reporting ingestion of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) during pregnancy." *Planta Medica* 79 (2): 97-101. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328102>.
- Chowdhury, Bimalendu, Subrat K. Bhattamisra et Mangala C. Das. 2013. "Anti-convulsant action and amelioration of oxidative stress by *Glycyrrhiza glabra* root extract in pentylenetetrazole- induced seizure in albino rats." *Indian Journal of Pharmacology* 45 (1): 40-43. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.106433>.
- Crean, Andrew M., Saif-El-Dean T. Abdel-Rahman et John Pierre Greenwood. 2009. "A sweet tooth as the root cause of cardiac arrest." *The Canadian Journal of Cardiology* 25 (10): e357-358. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70723-8](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70723-8).
- Cuzzolin, Laura, Francesco Francini-Pesenti, Giovanna Verlato, Marco Joppi, Paola Baldelli et Giuseppina Benoni. 2010. "Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19 (11): 1151-1158. <https://doi.org/10.1002/pds.2040>.
- Deutch, Mikkel R., Daniela Grimm, Markus Wehland, Manfred Infanger et Marcus Krüger. 2019. "Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System." *Foods (Basel, Switzerland)* 8 (10): 495. <https://doi.org/10.3390/foods8100495>.
- Edelman, E. R., N. M. Butala, L. L. Avery, A. L. Lundquist et A. S. Dighe. 2020. "Case 30-2020: A 54-Year-Old Man with Sudden Cardiac Arrest." *N Engl J Med* 383 (13): 1263-1275. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc2002420>.
- Efsa. 2008. *Flavouring Group Evaluation 36, (FGE.36) - Two triterpene glycosides from the priority list - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC)*.

- Efsa. 2012. "Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements." *EFSA Journal* 10 (5): 2663. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2663>.
- Efsa. 2015. *Scientific Opinion on the safety and efficacy of glycyrrhizic acid ammoniated (chemical group 30, miscellaneous substances) when used as a flavouring for all animal species*.
- El-Saber Batiha, G., A. Magdy Beshbishy, A. El-Mleeh, M. M. Abdel-Daim et H. Prasad Devkota. 2020. "Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of Glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae)." *Biomolecules* 10 (3). <https://doi.org/10.3390/biom10030352>.
- EMA. 2010. *Assessment report on Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch., radix (EMA/HMPC/571119/2010)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l-andor-glycyrrhiza-inflata-bat-andor-glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version_en.pdf.
- EMA. 2013. *Assessment report on Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch., radix (EMA/HMPC/571122/2010 corr.)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l-andor-glycyrrhiza-inflata-bat-andor-glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version_en.pdf.
- Epstein, M. T., E. A. Espiner, R. A. Donald et H. Hughes. 1977. "Effect of eating liquorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects." *Br Med J* 1 (6059): 488-90. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6059.488>.
- Eriksson, J. W., B. Carlberg et V. Hillörn. 1999. "Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia." *Journal of Internal Medicine* 245 (3): 307-310. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00476.x>.
- Eustache, G., A. Michel, L. Golbin et C. Vigneau. 2020. "[Hypokalemia with pseudo-hyperaldosteronism: Is it Lidl® syndrome?]." *Nephrol Ther* 16 (4): 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2020.03.008>.
- Falet, J. P., A. Elkrief et L. Green. 2019. "Hypertensive emergency induced by licorice tea." *CMAJ* 191 (21): E581-E583. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180550>.
- Famularo, G., F. M. Corsi et M. Giacanelli. 1999. "Iatrogenic worsening of hypokalemia and neuromuscular paralysis associated with the use of glucose solutions for potassium replacement in a young woman with licorice intoxication and furosemide abuse." *Acad Emerg Med* 6 (9): 960-4. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1999.tb01249.x>.
- Farag, M. A., A. Porzel et L. A. Wessjohann. 2012. "Comparative metabolite profiling and fingerprinting of medicinal licorice roots using a multiplex approach of GC-MS, LC-MS and 1D NMR techniques." *Phytochemistry* 76: 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.12.010>.
- Farag, M. A. et L. A. Wessjohann. 2012. "Volatiles profiling in medicinal licorice roots using steam distillation and solid-phase microextraction (SPME) coupled to chemometrics." *J Food Sci* 77 (11): C1179-84. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02927.x>.
- Feng, Xinchu, Liqin Ding et Feng Qiu. 2015. "Potential drug interactions associated with glycyrrhizin and glycyrrhetic acid." *Drug Metabolism Reviews* 47 (2): 229-238. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1029634>.
- Fenwick, G.R., J. Lutomski et C. Nieman. 1990. "Licorice, Glycyrrhiza glabra L. – composition, uses and analysis." *Food Chem* 38 (2): 119-43.
- Fiore, C., M. Eisenhut, R. Krausse, E. Ragazzi, D. Pellati, D. Armanini et J. Bielenberg. 2008. "Antiviral effects of Glycyrrhiza species." *Phytother Res* 22 (2): 141-8. <https://doi.org/10.1002/ptr.2295>.

- Frattoni, Carlotta, Carlo Bicchi, Claudio Barettini et Gian Mario Nano. 1977. "Volatile flavor components of licorice." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 25: 1238-1241.
- Gantait, A., S. Pandit, N. K. Nema et P. K. Mukjerjee. 2010. "Quantification of glycyrrhizin in Glycyrrhiza glabra extract by validated HPTLC densitometry." *J AOAC Int* 93 (2): 492-5.
- Gardner, Z. et M. McGuffin 2013. *Botanical safety Handbook 2nd edition*. Taylor & Francis group
- Girerd, R. J., C. L. Rassaert, G. Di Pasquale et R. L. Kroc. 1958. "Production of experimental hypertension and cardiovascularrenal lesions with licorice and ammoniated glycyrrhizin." *Am J Physiol* 194 (2): 241-5. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1958.194.2.241>.
- Gonçalves, B, D Cardoso et M-J Ferreira. 2020. "Overcoming Multidrug Resistance: Flavonoid and Terpenoid Nitrogen-Containing Derivatives as ABC Transporter Modulators." *Molecules* 25 (15): 3364.
- Goryacheva, I. Y., S. De Saeger, I. S. Nesterenko, S. A. Eremin et C. Van Peteghem. 2007. "Rapid all-in-one three-step immunoassay for non-instrumental detection of ochratoxin A in high-coloured herbs and spices." *Talanta* 72 (3): 1230-4. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.12.049>.
- Gupta, D. K., M. K. Verma, R. Anand et R. K. Khajuria. 2013. "Development of a validated UPLC-qTOF-MS/MS method for determination of bioactive constituent from Glycyrrhiza glabra." *J Pharm Anal* 3 (3): 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.01.001>.
- Gupta, M, SK Sasmal, N Karmakar, S Sasmal et S Chowdhury. 2016. "Experimental Evaluation of Antioxidant Action of Aqueous Extract of Glycyrrhiza glabra Linn. Roots in Potassium Dichromate Induced Oxidative Stress by Assessment of Reactive Oxygen Species Levels." *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 8 (8): 1325-1333.
- Ha, Y., T. Wang, J. Li, J. Li, R. Lu, J. Li, L. Chen et P. Gan. 2020. "Herb-Drug Interaction Potential of Licorice Extract and Paclitaxel: A Pharmacokinetic Study in Rats." *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 45 (2): 257-264. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00593-5>.
- Han, D.C. 2013. *Identification of licorice, China news of traditional Chinese medicine. State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China*. China.
- Han, L., R. Wang, B. Wu, Y. Gu et Y. Yuan. 2019. "Effect of diammonium glycyrrhizinate on pharmacokinetics of omeprazole by regulating cytochrome P450 enzymes and plasma protein binding rate." *Xenobiotica* 49 (8): 975-980. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1523486>.
- Harada, T., E. Ohtaki, K. Misu, T. Sumiyoshi et S. Hosoda. 2002. "Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative." *Cardiology* 98 (4): 218. <https://doi.org/10.1159/000067316>.
- Hauksdottir, Dögg, Helga Augusta Sigurjonsdottir, Margret Arnadottir et Reynir T. Geirsson. 2015. "Severe, very early onset pre-eclampsia associated with liquorice consumption." *Hypertension in Pregnancy* 34 (2): 221-226. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1009542>.
- Hautaniemi, E. J., A. M. Tahvanainen, J. K. Koskela, A. J. Tikkakoski, M. Kähönen, M. Uitto, K. Sipilä, O. Niemelä, J. Mustonen et I. H. Pörsti. 2017. "Voluntary liquorice ingestion increases blood pressure via increased volume load, elevated peripheral arterial resistance, and decreased aortic compliance." *Sci Rep* 7 (1): 10947. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11468-7>.

- Hayashi, H., N. Hosono, M. Kondo, N. Hiraoka, Y. Ikeshiro, M. Shibano, G. Kusano, H. Yamamoto, T. Tanaka et K. Inoue. 2020. "Phylogenetic relationship of six Glycyrrhiza species based on rbcL sequences and chemical constituents." *Biol Pharm Bull* 23 (5): 602-606.
- Hayashi, H., S. Tamura, R. Chiba, I. Fujii, N. Yoshikawa, I. Fattokhov et M. Saidov. 2016. "Field Survey of Glycyrrhiza Plants in Central Asia (4). Characterization of *G. glabra* and *G. bucharica* Collected in Tajikistan." *Biol Pharm Bull* 39 (11): 1781-1786. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00251>.
- He, W., J. J. Wu, J. Ning, J. Hou, H. Xin, Y. Q. He, G. B. Ge et W. Xu. 2015. "Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by licochalcone A, a naturally occurring constituent of licorice." *Toxicol In Vitro* 29 (7): 1569-76. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.014>.
- Heikens, J., E. Fliers, E. Endert, M. Ackermans et G. van Montfrans. 1995. "Licorice-induced hypertension--a new understanding of an old disease: case report and brief review." *Neth J Med* 47 (5): 230-4. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(95\)00015-5](https://doi.org/10.1016/0300-2977(95)00015-5).
- Herrera, M., A. Herrera et A. Ariño. 2009. "Estimation of dietary intake of ochratoxin A from licorice confectionery." *Food Chem Toxicol* 47 (8): 2002-6. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.05.009>.
- Hou, Yu-Chi, Shiuan-Pey Lin et Pei-Dawn Lee Chao. 2012. "Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A." *Food Chemistry* 135 (4): 2307-2312. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.061>.
- Hukkanen, J., O. Ukkola et M. J. Savolainen. 2009. "Effects of low-dose licorice alone or in combination with hydrochlorothiazide on the plasma potassium in healthy volunteers." *Blood Press* 18 (4): 192-5. <https://doi.org/10.1080/08037050903072515>.
- Hundertmark, S., A. Dill, H. Bühler, P. Stevens, K. Looman, V. Ragosch, J. R. Seckl et C. Lipka. 2002. "11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a new regulator of fetal lung maturation." *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme* 34 (10): 537-544. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35424>.
- Husain, Islam, Kiran Bala, Ikhlas A. Khan et Shabana I. Khan. 2021. "A review on phytochemicals, pharmacological activities, drug interactions, and associated toxicities of licorice (*Glycyrrhiza* sp.)." *Food Frontiers* 2 (4): 449-485. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/fft2.110>.
- Isbrucker, R. A. et G. A. Burdock. 2006. "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 Pharmacol* 46 (3): 167-92. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.06.002>.
- Ishiuchi, Kan'ichiro, Osamu Morinaga, Tetsuhiro Yoshino, Miaki Mitamura, Asuka Hirasawa, Yasuhito Maki, Yuuna Tashita, Tsubasa Kondo, Kakuyou Ogawa, Fangyi Lian, Keiko Ogawa-Ochiai, Kiyoshi Minamizawa, Takao Namiki, Masaru Mimura, Kenji Watanabe et Toshiaki Makino. 2021. "Identification of an Alternative Glycyrrhizin Metabolite Causing Licorice-Induced Pseudohyperaldosteronism and the Development of ELISA System to Detect the Predictive Biomarker." *Frontiers in Pharmacology* 12: 688508. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.688508>.
- Itami, T., M. Ema et S. Kanoh. 1985. "Effect of Disodium Glycyrrhizinate on Pregnant Rats and Their Offspring : Studies on the Fetal Toxicity of Food Additives. III." *J Food Hyg Soc Japan* 26 (5): 460-464. <https://doi.org/10.3358/shokueishi.26.460>.
- JECFA. 2005. *Safety evaluation of certain food additives / prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. (Geneva), 666.
- JECFA. 2006. *Safety evaluation of certain food additives / prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. (Geneva), 666.
- Jiang, M., S. Zhao, S. Yang, X. Lin, X. He, X. Wei, Q. Song, R. Li, C. Fu, J. Zhang et Z. Zhang. 2020. "An "essential herbal medicine"-licorice: A review of phytochemicals and its

- effects in combination preparations." *J Ethnopharmacol* 249: 112439. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112439>.
- Kageyama, Y., H. Suzuki et T. Saruta. 1992. "Glycyrrhizin induces mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney." *J Endocrinol* 135 (1): 147-52. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1350147>.
- Kameoka, H. et K. Nasai. 1987. "Component of essential oil from the root of *Glycyrrhiza glabra*." *Nippon Nogeikagaku Kaishi* 61: 119-121.
- Kim, D. H., S. W. Lee et M. J. Han. 1999. "Biotransformation of glycyrrhizin to 18beta-glycyrrhetic acid-3-O-beta-D-glucuronide by *Streptococcus* LJ-22, a human intestinal bacterium." *Biol Pharm Bull* 22 (3): 320-2. <https://doi.org/10.1248/bpb.22.320>.
- Kim, Hyun-Yong, Guanglei Zuo, Soo Kyeong Lee et Soon Sung Lim. 2020. "Acute and subchronic toxicity study of nonpolar extract of licorice roots in mice." *Food Science & Nutrition* 8 (5): 2242-2250. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1465>.
- Kobuke, T., K. Inai, S. Nambu, K. Ohe, T. Takemoto, K. Matsuki, H. Nishina, I. B. Huang et S. Tokuoka. 1985. "Tumorigenicity study of disodium glycyrrhizinate administered orally to mice." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 23 (11): 979-983. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(85\)90247-9](https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90247-9).
- Kojoma, M., S. Hayashi, T. Shibata, Y. Yamamoto et H. Sekizaki. 2011. "Variation of glycyrrhizin and liquiritin contents within a population of 5-year-old licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) plants cultivated under the same conditions." *Biol Pharm Bull* 34 (8): 1334-7. <https://doi.org/10.1248/bpb.34.1334>.
- Kondo, K., M. Shiba, R. Nakamura, T. Morota et Y. Shoyama. 2007. "Constituent properties of licorices derived from *Glycyrrhiza uralensis*, *G. glabra*, or *G. inflata* identified by genetic information." *Biol Pharm Bull* 30 (7): 1271-7. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1271>.
- Lauren, D. R., D. J. Jensen, J. A. Douglas et J. M. Follett. 2001. "Efficient method for determining the glycyrrhizin content of fresh and dried roots, and root extracts, of *Glycyrrhiza* species." *Phytochem Anal* 12 (5): 332-5. <https://doi.org/10.1002/pca.597>.
- Lerda, D., M. Ambrosio, Z. Kunsagi et J. Stroka. 2013. "Determination of ochratoxin A in licorice and licorice extracts by high-performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection: collaborative study." *J AOAC Int* 96 (2): 331-40. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.12-251>.
- Leskinen, M. H., E. J. Hautaniemi, A. M. Tahvanainen, J. K. Koskela, M. Päällysaho, A. J. Tikkakoski, M. Kähönen, T. Kööbi, O. Niemelä, J. Mustonen et I. H. Pörsti. 2014. "Daily liquorice consumption for two weeks increases augmentation index and central systolic and diastolic blood pressure." *PLoS One* 9 (8): e105607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105607>.
- Li, B., D. R. Bhandari, C. Janfelt, A. Römpf et B. Spengler. 2014. "Natural products in *Glycyrrhiza glabra* (licorice) rhizome imaged at the cellular level by atmospheric pressure matrix-assisted laser desorption/ionization tandem mass spectrometry imaging." *Plant J* 80 (1): 161-71. <https://doi.org/10.1111/tpj.12608>.
- Li, F. Y., H. P. Hao, K. Hao, T. T. Yan et G. J. Wang. 2013. "Effect of diammonium glycyrrhizinate on entecavir pharmacokinetics in rats." *Chin J Nat Med* 11 (3): 309-13. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60034-5](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60034-5).
- Li, G., C. Simmler, L. Chen, D. Nikolic, S. N. Chen, G. F. Pauli et R. B. van Breemen. 2017. "Cytochrome P450 inhibition by three licorice species and fourteen licorice constituents." *Eur J Pharm Sci* 109: 182-190. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.07.034>.
- Li, J., C. Xiong, X. He, Z. Lu, X. Zhang, X. Chen et W. Sun. 2018. "Using SSR-HRM to Identify Closely Related Species in Herbal Medicine Products: A Case Study on Licorice." *Front Pharmacol* 9: 407. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00407>.

- Li, Y. J., J. Chen, Y. Li, Q. Li, Y. F. Zheng, Y. Fu et P. Li. 2011. "Screening and characterization of natural antioxidants in four Glycyrrhiza species by liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry." *J Chromatogr A* 1218 (45): 8181-91. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.09.030>.
- Liao, Wayne C., Yu-Hsin Lin, Tsong-Min Chang et Wen-Ying Huang. 2012. "Identification of two licorice species, Glycyrrhiza uralensis and Glycyrrhiza glabra, based on separation and identification of their bioactive components." *Food Chemistry* 132 (4): 2188-2193. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.12.051>.
- Lin S.P., S.Y. Tsai, Y.C. Hou et P.D. Lee Chao. 2009. "Glycyrrhizin and licorice significantly affect the pharmacokinetics of methotrexate in rats." *J Agric Food Chem* 57:1854–1859.
- Liu, J., S. Banuvar, M. Viana, E. Barengolts, S. N. Chen, G. F. Pauli et R. B. van Breemen. 2023. "Pharmacokinetic Interactions of a Licorice Dietary Supplement with Cytochrome P450 Enzymes in Female Participants." *Drug Metab Dispos* 51 (2): 199-204. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.001050>.
- Lockwood, Charles J. 2002. "Predicting premature delivery--no easy task." *The New England Journal of Medicine* 346 (4): 282-284. <https://doi.org/10.1056/NEJM200201243460412>.
- Lv, Q. L., G. H. Wang, S. H. Chen, L. Hu, X. Zhang, G. Ying, C. Z. Qin et H. H. Zhou. 2015. "In Vitro and in Vivo Inhibitory Effects of Glycyrrhetic Acid in Mice and Human Cytochrome P450 3A4." *Int J Environ Res Public Health* 13 (1): 84. <https://doi.org/10.3390/ijerph13010084>.
- Maas, P. 2000. "Licorice root in food stuffs: survey of the glycyrrhizin content of tea, herbal mixtures, alcoholic drinks and liquorice.; in Dutch." *De Ware(n) Chemicus* 30: 65-74.
- Makino, Toshiaki. 2014. "3-Monoglucuronyl glycyrrhetic acid is a possible marker compound related to licorice-induced pseudoaldosteronism." *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 37 (6): 898-902. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00997>.
- Makino, Toshiaki. 2021. "Exploration for the real causative agents of licorice-induced pseudoaldosteronism." *Journal of Natural Medicines* 75 (2): 275-283. <https://doi.org/10.1007/s11418-021-01484-3>.
- Mantovani, A., C. Ricciardi, A. V. Stazi, C. Macri, A. Piccioni, E. Badellino, M. De Vincenzi, S. Caiola et M. Patriarca. 1988. "Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rat." *Food Chem Toxicol* 26 (5): 435-40. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(88\)90054-3](https://doi.org/10.1016/0278-6915(88)90054-3).
- Meltem, Akkas Camkurt, Coskun Figen, Metin Aksu Nalan, Kunt Mahir, Bozkurt Sebnem, Isildak Mehlika, Kilic Ahmet Kasim et Bayraktar Miyase. 2009. "A hypokalemic muscular weakness after licorice ingestion: a case report." *Cases Journal* 2: 8053. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-0002-0000008053>.
- Michaux, L., CH Lefebvre et E Coche. 1993. "Des effets pervers d'une habitude apparemment anodine." *Rev Med Interne* 14: 121-122.
- Montoro, P., M. Maldini, M. Russo, S. Postorino, S. Piacente et C. Pizza. 2011. "Metabolic profiling of roots of liquorice (Glycyrrhiza glabra) from different geographical areas by ESI/MS/MS and determination of major metabolites by LC-ESI/MS and LC-ESI/MS/MS." *J Pharm Biomed Anal* 54 (3): 535-44. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.10.004>.
- Morinaga, Osamu, Kan'ichiro Ishiuchi, Takeshi Ohkita, Chuanting Tian, Asuka Hirasawa, Miaki Mitamura, Yasuhito Maki, Tomoya Yasujima, Hiroaki Yuasa et Toshiaki Makino. 2018. "Isolation of a novel glycyrrhizin metabolite as a causal candidate compound for pseudoaldosteronism." *Scientific Reports* 8 (1): 15568. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33834-9>.
- Nabekura, Tomohiro, Takeshi Yamaki, Kazuyuki Ueno et Shuji Kitagawa. 2008. "Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals." *Cancer*

- Chemotherapy and Pharmacology* 62 (5): 867-873. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0676-4>.
- Nakagawa, K., T. Hidaka, M. Kitano, M. Asakura, T. Kamigaito, T. Noguchi et K. Hosoe. 2008. "Genotoxicity studies on licorice flavonoid oil (LFO)." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 46 (7): 2525-2532. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.04.008>.
- Nazari, S., M. Rameshrad et H. Hosseinzadeh. 2017. "Toxicological Effects of Glycyrrhiza glabra (Licorice): A Review." *Phytother Res* 31 (11): 1635-1650. <https://doi.org/10.1002/ptr.5893>.
- Nisse, P, D Fichet, L Humbert, M Lhermitte et M Mathieu-Nolf. 2005. "Intoxication mortelle aux blackoïds au cours d'un sevrage tabagique." *Thérapies* 60 (6): 597-598. <https://doi.org/https://doi.org/10.2515/therapie:2005087>.
- Ojima, M., N. Itoh, K. Satoh et S. Fukuchi. 1987. "The effects of glycyrrhizin preparations on patients with difficulty in release from steroids treatment." *Minophagen Med Rev Suppl* 17: 120-125.
- Ojima, M., K. Satoh, T. Gomibuchi, N. Itoh, S. Kin, S. Fukuchi et Y. Miyachi. 1990. "[The inhibitory effects of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on the metabolism of cortisol and prednisolone--in vivo and in vitro studies]." *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 66 (5): 584-96. https://doi.org/10.1507/endocrine1927.66.5_584.
- Olennikov, D. N., I. N. Zilfikarov et C Vennos. 2019. "Microcolumn HPLC-UV Analysis of Glycyrrhiza uralensis and licorice preparations." *Pharmaceutical Chemistry Journal* 52 (12): 986-991. [https://doi.org/DOI 10.1007/s11094-019-01938-9](https://doi.org/DOI%2010.1007/s11094-019-01938-9).
- Omar, Hesham R., Irina Komarova, Mohamed El-Ghonemi, Ahmed Fathy, Rania Rashad, Hany D. Abdelmalak, Muralidhar Reddy Yerramadha, Yaseen Ali, Engy Helal et Enrico M. Camporesi. 2012. "Licorice abuse: time to send a warning message." *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 3 (4): 125-138. <https://doi.org/10.1177/2042018812454322>.
- Pandit, S., S. Ponnusankar, A. Bandyopadhyay, S. Ota et P. K. Mukherjee. 2011. "Exploring the possible metabolism mediated interaction of Glycyrrhiza glabra extract with CYP3A4 and CYP2D6." *Phytother Res* 25 (10): 1429-34. <https://doi.org/10.1002/ptr.3426>.
- Paolini, M., J. Barillari, M. Broccoli, L. Pozzetti, P. Perocco et G. Cantelli-Forti. 1999. "Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes." *Cancer Letters* 145 (1-2): 35-42. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(99\)00225-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(99)00225-6).
- Paolini, M., L. Pozzetti, A. Sapone et G. Cantelli-Forti. 1998. "Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases." *Life Sci* 62 (6): 571-82. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)01154-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)01154-5).
- Penninkilampi, R., E. M. Eslick et G. D. Eslick. 2017. "The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Human Hypertension* 31 (11): 699-707. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.45>.
- Ploeger, B., T. Mensinga, A. Sips, J. Meulenbelt et J. DeJongh. 2000. "A human physiologically-based model for glycyrrhizic acid, a compound subject to presystemic metabolism and enterohepatic cycling." *Pharm Res* 17 (12): 1516-25. <https://doi.org/10.1023/a:1007661209921>.
- Ploeger, B., T. Mensinga, A. Sips, W. Seinen, J. Meulenbelt et J. DeJongh. 2001. "The pharmacokinetics of glycyrrhizic acid evaluated by physiologically based pharmacokinetic modeling." *Drug Metab Rev* 33 (2): 125-47. <https://doi.org/10.1081/dmr-100104400>.
- Qian, H., L. Wang, Y. Li, B. Wang, C. Li, L. Fang et L. Tang. 2022. "The traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Abrus precatorius L.: A comprehensive review." *J Ethnopharmacol* 296: 115463. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115463>.

- Raggi, M. A., F. Maffei, F. Bugamelli et G. Cantelli Forti. 1994. "Bioavailability of glycyrrhizin and licorice extract in rat and human plasma as detected by a HPLC method." *Pharmazie* 49 (4): 269-72.
- Räikkönen, Katri, Jonathan R. Seckl, Kati Heinonen, Riikka Pyhälä, Kimmo Feldt, Alexander Jones, Anu-Katriina Pesonen, David I. W. Phillips, Jari Lahti, Anna-Liisa Järvenpää, Johan G. Eriksson, Karen A. Matthews, Timo E. Strandberg et Eero Kajantie. 2010. "Maternal prenatal licorice consumption alters hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in children." *Psychoneuroendocrinology* 35 (10): 1587-1593. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.010>.
- Ramchandran, Roshna, Shivendra Verma, Riddhi Dasgupta et Nihal Thomas. 2018. "Bitter experience with liquorice sweetening agent resulting in apparent mineralocorticoid excess with periodic paralysis." *BMJ case reports* 2018: bcr2018225686, bcr-2018-225686. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225686>.
- Richard, Seidu A. 2021. "Exploring the Pivotal Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potentials of Glycyrrhizic and Glycyrrhetic Acids." *Mediators of Inflammation* 2021 (1): 6699560. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2021/6699560>.
- RIVM. 2003. *The health and addiction risk of the glycyrrhizic acid component of liquorice root used in tobacco products*. (Bilthoven).
- Rizzato, G., E. Scalabrin, M. Radaelli, G. Capodaglio et O. Piccolo. 2017. "A new exploration of licorice metabolome." *Food Chem* 221: 959-968. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.068>.
- Rossi, T., R. A. Fano, M. Castelli, M. Malagoli, A. I. Ruberto, G. Baggio, R. Zennaro, M. Migaldi et G. Barbolini. 1999. "Correlation between high intake of glycyrrhizin and myolysis of the papillary muscles: an experimental in vivo study." *Pharmacology & Toxicology* 85 (5): 221-229. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1999.tb02012.x>.
- Rossi, T., G. Vampa, S. Benvenuti, L. A. Pini, I. Galatulas, R. Bossa, M. Castelli, A. I. Ruberto et G. Baggio. 1994. "Glycyrrhizin and 18 beta-glycyrrhetic acid: a comparative study of the pharmacological effects induced in the rat after prolonged oral treatment." *In Vivo (Athens, Greece)* 8 (3): 317-320.
- Russo, S., M. Mastropasqua, M. A. Mosetti, C. Persegani et A. Paggi. 2000. "Low doses of liquorice can induce hypertension encephalopathy." *American Journal of Nephrology* 20 (2): 145-148. <https://doi.org/10.1159/000013572>.
- Ruszymah, B. H., B. M. Nabishah, S. Aminuddin et B. A. Khalid. 1995. "Effects of glycyrrhizic acid on right atrial pressure and pulmonary vasculature in rats." *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)* 17 (3): 575-591. <https://doi.org/10.3109/10641969509037425>.
- Sabbioni, C., A. Ferranti, F. Bugamelli, G. C. Forti et M. A. Raggi. 2006. "Simultaneous HPLC analysis, with isocratic elution, of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in liquorice roots and confectionery products." *Phytochem Anal* 17 (1): 25-31. <https://doi.org/10.1002/pca.877>.
- Sabbioni, C., R. Mandrioli, A. Ferranti, F. Bugamelli, M. A. Saracino, G. C. Forti, S. Fanali et M. A. Raggi. 2005. "Separation and analysis of glycyrrhizin, 18beta-glycyrrhetic acid and 18alpha-glycyrrhetic acid in liquorice roots by means of capillary zone electrophoresis." *J Chromatogr A* 1081 (1): 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.03.044>.
- Scali, M., C. Pratesi, M. C. Zennaro, V. Zampollo et D. Armanini. 1990. "Pseudohyperaldosteronism from liquorice-containing laxatives." *Journal of Endocrinological Investigation* 13 (10): 847-848. <https://doi.org/10.1007/BF03349639>.
- SCF, Scientific Committee on Food. 1991. *Reports of the Scientific Committee for Food (29th series). Commission of the European Communities, Food Science and Techniques. Report No EUR 14482 EN, CEC*. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. (Luxembourg).

- SCF, Scientific Committee on Food. 2003. *Opinion of the Scientific Committee on Food on glycyrrhizic acid and its ammonium salt*. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. https://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out186_en.pdf , 41 p.
- Shabkhiz, M. A., M. H. Eikani, Z. Bashiri Sadr et F. Golmohammad. 2016. "Superheated water extraction of glycyrrhizic acid from licorice root." *Food Chem* 210: 396-401. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.05.006>.
- Shang, Z., C. Liu, X. Qiao et M. Ye. 2022. "Chemical analysis of the Chinese herbal medicine licorice (Gan-Cao): An update review." *J Ethnopharmacol* 299: 115686. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115686>.
- Shin, SH, DH Cho et JY Jang. 2005. "Effects of licorice on embryonic and fetal development in rats." *Toxicol Res* 21 (4): 325-332.
- Shin, Sunhee, Ja Young Jang, Byong-il Choi, In-Jeoung Baek, Jung-min Yon, Bang Yeon Hwang, Dongsun Park, Jeong Hee Jeon, Sang-Yoon Nam, Young Won Yun et Yun-bae Kim. 2008. "Licorice extract does not impair the male reproductive function of rats." *Experimental Animals* 57 (1): 11-17. <https://doi.org/10.1538/expanim.57.11>.
- Siddiqui, N. A., P. Alam, M. K. Parvez, O. A. Basudan, M. S. Al-Dosari, A. J. Al-Rehaily, M. F. Al-Ajmi et F. Shakeel. 2015. "Quantification of glycyrrhizin in anti-stress herbal formulations by validate HPTLC method: a rational paradigm towards quality control of herbals." *Pak J Pharm Sci* 28 (1 Suppl): 353-7.
- Sigurjonsdottir, H. A., K. Manhem, M. Axelsson et S. Wallerstedt. 2003. "Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 beta-HSD by liquorice." *J Hum Hypertens* 17 (2): 125-31. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001504>.
- Simmler, Charlotte, Jeffrey R. Anderson, Laura Gauthier, David C. Lankin, James B. McAlpine, Shao-Nong Chen et Guido F. Pauli. 2015. "Metabolite Profiling and Classification of DNA-Authenticated Licorice Botanicals." *Journal of Natural Products* 78 (8): 2007-2022. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00342>.
- Smedegaard, Stine Bech et Mads Vandsted Svart. 2019. "Licorice induced pseudohyperaldosteronism, severe hypertension, and long QT." *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2019: 19-0109, EDM190109. <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0109>.
- Song, J., H. Dai, H. Zhang, Y. Liu et W. Zhang. 2020. "Influence of glycyrrhetic acid on the pharmacokinetics of warfarin in rats." *Xenobiotica* 50 (5): 602-605. <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1671637> .
- Sontia, Bruno, Jan Mooney, Lise Gaudet et Rhian M. Touyz. 2008. "Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension." *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 10 (2): 153-157. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07470.x>.
- Spinks, E. A. et G. R. Fenwick. 1990. "The determination of glycyrrhizin in selected UK liquorice products." *Food Addit Contam* 7 (6): 769-78. <https://doi.org/10.1080/02652039009373939> .
- Stockley's Herbal Medicines Interactions 8th edition*. 2009. Edité par S Driver et Williamson E, K Baxter. Vol. 71. Vol. 1. London Chicago: Pharmaceutical Press.
- Størmer, F. C., R. Reistad et J. Alexander. 1993a. "Glycyrrhizic acid in liquorice--evaluation of health hazard." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 31 (4): 303-312. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(93\)90080-j](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90080-j) .
- Størmer, F. C., R. Reistad et J. Alexander. 1993b. *Adverse health effects of glycyrrhizic acid in liquorice. A risk assessment*. Nordiske seminar- og Arbejdsrapporter.

- Strandberg, T. E., A. L. Järvenpää, H. Vanhanen et P. M. McKeigue. 2001. "Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy." *American Journal of Epidemiology* 153 (11): 1085-1088. <https://doi.org/10.1093/aje/153.11.1085>.
- Strandberg, Timo E., Sture Andersson, Anna-Liisa Järvenpää et Paul M. McKeigue. 2002. "Preterm birth and licorice consumption during pregnancy." *American Journal of Epidemiology* 156 (9): 803-805. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf130>.
- Sun, H., J. Wang et J. Lv. 2019. "Effects of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of paeoniflorin in rats and its potential mechanism." *Pharm Biol* 57 (1): 550-554. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1651876>.
- Suzuki, Tsuneharu, Michiko Tsukahara, Yuko Akasaka et Hideo Inoue. 2017. "A highly sensitive LC–MS/MS method for simultaneous determination of glycyrrhizin and its active metabolite glycyrrhetic acid: Application to a human pharmacokinetic study after oral administration." *Biomedical Chromatography* 31 (12): e4032. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/bmc.4032>.
- Tai, T., X. Huang, Y. Su, J. Ji, Y. Su, Z. Jiang et L. Zhang. 2014. "Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats." *J Ethnopharmacol* 152 (2): 358-63. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.026>.
- Takeda, S., K. Ishihara, Y. Wakui, S. Amagaya, M. Maruno, T. Akao et K. Kobashi. 1996. "Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats; relevance to the intestinal bacterial hydrolysis." *J Pharm Pharmacol* 48 (9): 902-5. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1996.tb05998.x>.
- Tamir, S., M. Eizenberg, D. Somjen, S. Izrael et J. Vaya. 2001. "Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root." *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 78 (3): 291-298. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(01\)00093-0](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(01)00093-0).
- Tang, W. et G. Eisenbrand. 1992. *Chinese drugs of plants origin. Chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine.*. Berlin: Springer Verlag.
- Tang, W. et G. Eisenbrand. 2011. "G. glabra, G. inflata, G. uralensis chemistry " Dans *Handbook of Chinese medicinal plants : chemistry, pharmacology, toxicology.* 2 601-613. : Wiley-VCH.
- Tao, W., J. Duan, R. Zhao, X. Li, H. Yan, J. Li, S. Guo, N. Yang et Y. Tang. 2013. "Comparison of three official Chinese pharmacopoeia species of Glycyrrhiza based on separation and quantification of triterpene saponins and chemometrics analysis." *Food Chem* 141 (3): 1681-9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.05.073>.
- Tripathy, Vandana, Biraj Bandhu Basak, Thania Sara Varghese et Ajay Saha. 2015. "Residues and contaminants in medicinal herbs—A review." *Phytochemistry Letters* 14: 67-78.
- Tsukamoto, S., M. Aburatani, T. Yoshida, Y. Yamashita, A. A. El-Beih et T. Ohta. 2005. "CYP3A4 inhibitors isolated from Licorice." *Biol Pharm Bull* 28 (10): 2000-2. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.2000>.
- Tu, J. H., Y. J. He, Y. Chen, L. Fan, W. Zhang, Z. R. Tan, Y. F. Huang, D. Guo, D. L. Hu, D. Wang et Zhou Hong-Hao. 2010. "Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans." *Eur J Clin Pharmacol* 66 (8): 805-810. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0814-5>.
- Tu, J. H., D. L. Hu, L. L. Dai, Y. Sun, L. Fan, M. Zhang, Z. R. Tan, Y. Chen, Z. Li et H. H. Zhou. 2010. "Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes." *Xenobiotica* 40 (6): 393-9. <https://doi.org/10.3109/00498251003748095>.
- Usia, T., H. Iwata, A. Hiratsuka, T. Watabe, S. Kadota et Y. Tezuka. 2006. "CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants." *Phytomedicine* 13 (1-2): 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.06.022>.

- van der Zwan, A. 1993. "Hypertension encephalopathy after liquorice ingestion." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 95 (1): 35-37. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(93\)90089-y](https://doi.org/10.1016/0303-8467(93)90089-y).
- van Gelderen, C. E., J. A. Bijlsma, W. van Dokkum et T. J. Savelkoul. 2000. "Glycyrrhizic acid: the assessment of a no effect level." *Hum Exp Toxicol* 19 (8): 434-9. <https://doi.org/10.1191/096032700682694251>.
- VKM, Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. 2018. *Hazard assessment of glycyrrhizic acid from liquorice.* (Oslo). <https://vkm.no/download/18.948158f1633d1b9fb95930/1525764185285/Hazard%20assessment%20of%20glycyrrhizic%20acid%20from%20liquorice.pdf>.
- Wang, H., L. Dong, F. Qu, H. He, W. Sun, Y. Man et H. Jiang. 2020. "Effects of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of nobiletin in rats and its potential mechanism." *Pharm Biol* 58 (1): 352-356. <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1751661>.
- Wang, X., H. Zhang, L. Chen, L. Shan, G. Fan et X. Gao. 2013. "Liquorice, a unique "guide drug" of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions." *J Ethnopharmacol* 150 (3): 781-90. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.055>.
- Wang, Y. C. et Y. S. Yang. 2007. "Simultaneous quantification of flavonoids and triterpenoids in licorice using HPLC." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 850 (1-2): 392-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.032>.
- Wang, Z., M. Nishioka, Y. Kurosaki, T. Nakayama et T. Kimura. 1995. "Gastrointestinal absorption characteristics of glycyrrhizin from glycyrrhiza extract." *Biol Pharm Bull* 18 (9): 1238-41. <https://doi.org/10.1248/bpb.18.1238>.
- WHO, World health organisation. 1999. *WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1.* ISBN 92 4 154517 8.
- Wichtl, M. et R. Anton. 2003. *Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.* Ed. Tec & Doc.
- Williamson, E, S Driver et K Baxter. 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions* 8th edition.. Vol. 71. Vol. 1. London Chicago: Pharmaceutical Press.
- Yamamura, Y., J. Kawakami, T. Santa, H. Kotaki, K. Uchino, Y. Sawada, N. Tanaka et T. Iga. 1992. "Pharmacokinetic profile of glycyrrhizin in healthy volunteers by a new high-performance liquid chromatographic method." *J Pharm Sci* 81 (10): 1042-6. <https://doi.org/10.1002/jps.2600811018>.
- Yamamura, Y., T. Santa, H. Kotaki, K. Uchino, Y. Sawada et T. Iga. 1995. "Administration-route dependency of absorption of glycyrrhizin in rats: intraperitoneal administration dramatically enhanced bioavailability." *Biol Pharm Bull* 18 (2): 337-41. <https://doi.org/10.1248/bpb.18.337>.
- Yan, B., J. Hou, W. Li, L. Luo, M. Ye, Z. Zhao et W. Wang. 2023. "A review on the plant resources of important medicinal licorice." *J Ethnopharmacol* 301: 115823. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115823>.
- Yan, M., P. F. Fang, H. D. Li, P. Xu, Y. P. Liu, F. Wang, H. L. Cai et Q. Y. Tan. 2013. "Lack of effect of continuous glycyrrhizin administration on the pharmacokinetics of the P-glycoprotein substrate talinolol in healthy volunteers." *Eur J Clin Pharmacol* 69 (3): 515-21. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1391-6>.
- Yang, F., T. Chu, Y. Zhang, X. Liu, G. Sun et Z. Chen. 2020. "Quality assessment of licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) from different sources by multiple fingerprint profiles combined with quantitative analysis, antioxidant activity and chemometric methods." *Food Chem* 324: 126854. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126854>.
- Yang, R., W. D. Li, Y. S. Ma, S. Zhou, Y. T. Xue, R. C. Lin et Y. Liu. 2017. "[The molecular identification of licorice species and the quality evaluation of licorice slices]." *Yao Xue Xue Bao* 52 (2): 318-26.

- Yang, R., W. Li, B. Yuan, G. Ren, L. Wang, T. Cheng et Y. Liu. 2018. "The genetic and chemical diversity in three original plants of licorice, *Glycyrriza uralensis* Fisch., *Glycyrrhiza inflata* Bat. and *Glycyrrhiza glabra* L." *Pak J Pharm Sci* 31 (2): 525-535.
- Yorgun, Hikmet, Hakan Aksoy, Mehmet Ali Sendur, Ahmet Hakan Ateş, Ergün Barış Kaya, Kudret Aytemir et Ali Oto. 2010. "Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to liquorice-induced hypokalemia." *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 19 (6): 485-489. <https://doi.org/10.1159/000320309>.
- Yoshida, Naoko, Mariya Koizumi, Isao Adachi et Junichi Kawakami. 2006. "Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by terpenoids contained in herbal medicines and natural products." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 44 (12): 2033-2039. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.003>.
- Zhang, Q. et M. Ye. 2009. "Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice)." *J Chromatogr A* 1216 (11): 1954-69. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.07.072>.
- Zhang, Yujing, Chao Wang, Fangliang Yang et Guoxiang Sun. 2019. "A strategy for qualitative and quantitative profiling of glycyrrhiza extract and discovery of potential markers by fingerprint-activity relationship modeling." *Scientific Reports* 9 (1): 1309. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38601-y>.
- Zhao, K., M. Ding, H. Cao et Z. X. Cao. 2012. "In-vitro metabolism of glycyrrhetic acid by human and rat liver microsomes and its interactions with six CYP substrates." *J Pharm Pharmacol* 64 (10): 1445-51. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01516.x>.
- Zhao, W. J., B. J. Wang, C. M. Wei, G. Y. Yuan, F. L. Bu et R. C. Guo. 2008. "Determination of glycyrrhetic acid in human plasma by HPLC-MS method and investigation of its pharmacokinetics." *J Clin Pharm Ther* 33 (3): 289-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00899.x>.
- Zheng, Y. F., L. W. Qi, J. L. Zhou et P. Li. 2010. "Structural characterization and identification of oleanane-type triterpene saponins in *Glycyrrhiza uralensis* Fischer by rapid-resolution liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry." *Rapid Commun Mass Spectrom* 24 (22): 3261-70. <https://doi.org/10.1002/rcm.4768>.
- Zhu, Y., X. Chen, S. Wang, S. Liang et C. Chen. 2018. "Simultaneous measurement of contents of liquiritin and glycyrrhizic acid in liquorice based on near infrared spectroscopy." *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 196: 209-214. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.02.021>.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2022-AUTO-0077



Décision N° 2022-073

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er} : L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Cette expertise concerne les risques relatifs à la consommation alimentaire de réglisse.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Glycyrrhiza glabra L. est une plante que l'on retrouve fréquemment dans les compléments alimentaires, notamment pour ses propriétés digestives. De plus, l'un de ses constituants, l'acide glycyrrhizique (appelée également glycyrrhizine), ainsi que son dérivé ammoniacal sont autorisés comme arômes alimentaires (enregistrés respectivement sous les n° FL 16.012 et FL 16.060 dans le cadre du règlement (CE) n°1334/2008 relatif aux arômes et aux ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes). Ces deux substances ont fait l'objet d'avis de l'Efsa en 2008 et 2015 dans le cadre de la réglementation des arômes sans définir de dose journalière admissible (DJA).

L'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi fixe une limite maximale de consommation journalière à 100 mg d'acide glycyrrhizique (autre synonyme de la glycyrrhizine) et impose que l'étiquetage avertisse le consommateur de ne pas consommer de compléments alimentaires contenant de la réglisse pendant plus de 6 semaines sans avis médical. L'étiquetage doit également déconseiller l'emploi chez les enfants.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs cas d'effets indésirables (hypertension artérielle, hypokaliémie) liés à un mésusage de produits alimentaires (boissons, compléments alimentaires) contenant de la glycyrrhizine ont été reçus en nutrivigilance. Ceci a conduit l'Anses à lancer une étude observationnelle rétrospective des cas d'intoxication à la glycyrrhizine présente dans les denrées alimentaires recensés par les centres antipoison (CAP) et l'incite désormais à s'autosaisir pour mener plus largement une évaluation des risques liés à la consommation de la réglisse ou de ses constituants.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

L'Anses mènera une évaluation des risques relatifs à la consommation alimentaire de réglisse. L'analyse conduira à proposer une réévaluation de la dose maximale journalière de glycyrrhizine dans les compléments alimentaires au



regard de l'exposition de la population française aux autres denrées alimentaires en contenant et de préciser les recommandations et les restrictions d'utilisation permettant de garantir la sécurité d'emploi des préparations à base de réglisse.

L'expertise de l'Anses s'appuiera sur une analyse de la littérature.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

La durée de l'expertise devrait être de 18 mois (échéance en février 2024).

Article 2.- Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le **07 SEP. 2022**



Dr Roger GENET
Directeur général

Annexe 2 : Méthodes de recherche bibliographiques

Recherche de données sur la réglisse, sa composition chimique, ses usages médicaux et alimentaires

Une recherche documentaire a été menée sur la période 1950-2024, à partir de 5 bases de données scientifiques : Scifinder, PubMed, Science Direct, Web of Science, Google Scholar, et en incluant les mots clés suivants : licorice, *Glycyrrhiza*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, glycyrrhizin, glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, combinés avec les différents champs recherchés (chemistry, pharmacology, food applications, clinical trial, safety, drug interaction).

Les critères de sélection ont permis de retenir principalement les articles en langue anglaise, la voie d'administration orale, les tests biologiques chez l'animal assortis de contrôles positifs et de statistiques adéquates, les études en clinique randomisées en double aveugle contre placebo.

Les articles en dehors du périmètre de la saisine, comme ceux portant sur des préparations multi-ingrédients (relevant en particulier de la médecine traditionnelle chinoise), ainsi que les études *in vitro* n'ont pas été retenus.

La littérature est très vaste. L'élimination des doublons est automatique dans certaines banques de données et elle est complétée manuellement. Les articles ont été sélectionnés à la lecture du titre, de l'abstract, et plus de 200 références ont été conservées. Elles ont été classées selon les rubriques suivantes : généralités/chimie; effets biologiques *in vivo* et en clinique; effets indésirables/rapports de cas cliniques ; interactions médicamenteuses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques ; statut alimentaire et médicinal ; adultération/contaminants.

Recherche de données toxicologiques

La recherche de données toxicologiques a été menée par deux rapporteurs du GT MATAE, en se fondant sur les avis ou rapports de synthèse d'organismes sanitaires internationaux (EFSA, JECFA, RIVM, VKM, ...) et sur les bases de données bibliographiques Medline/Pubmed et Google Scholar. Les mots-clés utilisés pour réaliser la recherche bibliographique figurent ci-dessous. La consultation des articles originaux a été effectuée pour toutes les publications clés sur lesquelles les rapporteurs se sont appuyés ou lorsque plus de détails étaient nécessaires.

Equations de recherche menée sur Pub Med sur la période 2014-2023

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR liquorice OR glycyrrhizin OR glycyron OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND health hazard

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR liquorice OR glycyrrhizin OR glycyron OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND toxicity NOT botanical NOT books = **178 résultats (12 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND pseudohyperaldosteronism NOT botanical NOT books = **24 résultats (18 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR liquorice OR glycyrrhizin OR glycyron OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND reprotoxicity = **46 résultats (0 sélectionné)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR liquorice OR glycyrrhizin OR glycyron OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND teratogenicity = **29 résultats (0 sélectionné)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND genotoxicity NOT botanical NOT books = **5 résultats (5 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND safety assessment NOT botanical NOT books = **22 résultats (6 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND safety evaluation NOT botanical NOT books = **49 résultats (5 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND mutagenicity NOT botanical NOT books = **8 résultats (2 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND DNA damage NOT botanical NOT books = **17 résultats (4 sélectionnés)**

glycyrrhizic acid OR glycyrrhizic ammonium salt OR glycyrrhizin OR glycyrrhizinic OR 1405-86-3 OR 53956-04-0 AND chromosomal aberration NOT botanical NOT books = **3 résultats (2 sélectionnés)**

Annexe 3 : Comparaison des composés des trois espèces de *Glycyrrhiza*

Tableau 23 : Composés communs aux trois espèces et spécifiques d'une ou de deux espèces (d'après Farag et al. (2012))

Classe phytochimique	Composé	Présence dans l'espèce		
		<i>G. glabra</i>	<i>G. uralensis</i>	<i>G. inflata</i>
Flavonoïdes	Isoviolanthine	+	+	+
	Licoflavone B			+
Flavanone	Glucoliquiritine		+	+
	Rhamnoliquiritine	+	+	+
	Liquiritine apioside	+	+	+
	Liquiritine	+	+	+
	Choerospondine	+	+	+
	5,7-Dihydroxyflavanone	+	+	+
	Licorice glycoside D2/D1	+	+	+
	Licorice glycoside E		+	tr.
	3-Hydroxyglabrol	+		
	Glabrol	+		
	Licoléafof		+	
Chalcone	Glucosoliquiritine		+	
	Néolicuroside	+	+	+
	Isomère de neoisolicuroside	+	+	+
	Isoliquiritine	+	+	+
	Licochalcone B	+	+	+
	Licochalcone C			+
	Licochalcone A			+
	Licochalcone D			+
	Glycoside de réglisse A	+	+	+
	Isoliquiritigénine	+	+	+
Dihydrochalcone	Kanzonol Y	+		
Isoflavane	Glabridine	+		
	Kanzonol H		+	
	Licorisoflavane A		+	
Isoflavène	Glabrène	+		
Pterocarpan	Kanzonol F	+	+	+
Benzénoïde	Glyinflanine A			+
	Isomère de la glyinflanine A			+
Coumarines	Inflacoumarine A			+
	Glycycoumarine (syn: glycocoumarine)		+	
	Isomère de la Glycyrine		+	
Triterpénoides	Saponine de réglisse K2/H2		+	
	Saponine de réglisse A3	+	+	+
	22-acétoxyglycyrrhizine	+	+	

	Saponine de réglisse G2	+	+	+
	Saponine de réglisse E2		+	
	Acide glycyrrhizique	+	+	+
	Isomère de la glycyrrhizine	+		+
	Saponine de réglisse J2	+	+	+
	Acide 11-déoxoglycyrrhétinique	+	+	tr
	Acide glycyrrhétique	+	+	tr
	Saponine de réglisse C2	+	+	+

+, présence du composé, tr. traces

Annexe 4 : Spécifications dans la Pharmacopée européenne

Tableau 24 : Exigences pour la réglisse dans la Pharmacopée européenne 11^e éd.

Espèce	Drogue	Teneur en acide 18-β-glycyrrhizique (C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆ ; M=823)	Méthodes de dosage
<i>G. glabra</i> L., <i>G. inflata</i> Batalin, <i>G. uralensis</i> Fisch.	Racine et stolons séchés, entiers ou coupés, mondés ou non	> 4,0 % (drogue desséchée)	Extraction aux ultrasons pendant 30 min, ammoniacale à 0,8 % ; dosage par chromatographie liquide, détection UV à 254 nm.

Tableau 25 : Exigences pour les autres monographies de la réglisse et les produits qui en sont issus dans la Pharmacopée européenne 11^e éd.

Préparation	Définition	Teneur en acide 18-β-glycyrrhizique (C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆ ; M=823)	Méthodes de dosage
Réglisse extrait sec pour aromatisation (<i>liquiritiae extractum siccum ad saporandum</i>)	Extrait desséché produit à partir de la racine de réglisse coupée, par un mode opératoire approprié utilisant de l'eau. (poudre brun-jaunâtre ou brune à la saveur très sucrée).	5,0 à 7,0 % d'acide 18β-glycyrrhizique (extrait desséché)	Chromatographie liquide, détection UV à 254 nm, solution témoin : glycyrrhizate d'ammonium
Glycyrrhizate d'ammonium (<i>ammonii glycyrrhizas</i>)	Mélange de 18α et 18β-glycyrrhizate d'ammonium (sel d'ammonium de l'acide (20β)-3β-[[acide 2-O- (acide β-D-glucopyranosyluronic)-α-D-glucopyransyluronic]oxy]-11-oxooléan-12-èn-29-oïque), l'isomère 18β étant la forme majoritaire (poudre blanche ou blanc-jaune, peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone, se dissout dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins).	98,0 à 102,0 % (substance anhydre)	Titrimétrie par l'acide perchlorique
Énoxolone	Acide (20β)-3β-hydroxy-11-oxooléan-12-èn-29-oïque (poudre cristalline blanche pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, assez soluble dans le chlorure de méthylène). C ₃₀ H ₄₆ O ₄ , M=470,7	98,0 à 101,0 % (substance desséchée)	Titrimétrie par l'hydroxyde de tétrabutylammonium

Annexe 5 : Interactions pharmacocinétiques

Tableau 26. Etudes expérimentales chez l'animal d'interactions pharmacocinétiques de médicaments administrés conjointement avec la réglisse et ses composés

Préparation de réglisse/composé	Médicament, dose, voie	Modèle animal	Durée, fréquence des doses	Résultats	Mécanisme	Références
Anticancéreux						
Décoction de réglisse (3 mg/kg/j ; gavage)	Paclitaxel (3 mg/kg, IV)	Rat Sprague-Dawley	14 j	$AUC_{(0-t)} \downarrow 7483 \pm 528$ à 6679 ± 266 mg/Lxh ($p < 0,01$) $AUC_{(0-inf)} \downarrow 8055 \pm 609$ à 7121 ± 347 mg/Lxh, ($p < 0,01$) CI totale $\uparrow (CI \ 0,36 \pm 0,02$ à $0,39 \pm 0,02$ L/h/kg) ($p < 0,01$)	$\uparrow$ activité de CYP3A4 et MDR1	Ha <i>et al.</i> 2020
Décoction de réglisse (3 mg/kg/j ; gavage)	Paclitaxel (3 mg/kg, IV)	Rat Sprague-Dawley	Dose unique	Pas de modifications des paramètres pharmacocinétiques		Ha <i>et al.</i> 2020
Acide glycyrrhizique (75 et 150 mg/kg, gavage gastrique)	Méthotrexate (MTX) (5 mg/kg, oral)	Rat mâle Sprague-Dawley	Dose unique	$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$) à 75 mg/kg : $135,7 \pm 31,3$ (MTX+GZ) vs $52,0 \pm 17,6$ (MTX) C_{max} ($\mu\text{mol/L}$) à 75 mg/kg : $0,3 \pm 0,0$ (MTX+GZ) vs $0,3 \pm 0,0$ (MTX) $AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{min/L}$) à 150 mg/kg : $159,5 \pm 20,8$ (MTX+GZ) vs $52,0 \pm 17,6$ (MTX) C_{max} ($\mu\text{mol/L}$) à 150 mg/kg : $0,3 \pm 0,0$ (MTX+GZ) vs $0,3 \pm 0,0$ (MTX)		Lin <i>et al.</i> 2009

Préparation de réglisse/composé	Médicament, dose, voie	Modèle animal	Durée, fréquence des doses	Résultats	Mécanisme	Références
Acide glycyrrhizique (150 mg/kg, gavage gastrique)	Méthotrexate (MTX) (5 mg/kg, oral)	Rat mâle Sprague-Dawley	7 doses	AUC _(0-t) (μmol.min/L) à 150 mg/kg : 301,6 ± 54,2 (MTX+GZ) vs 159,5 ± 20,8 (MTX+1 seule dose GZ) C _{max} (μmol/L) à 150 mg/kg : 0,7 ± 0,1 vs 0,3 ± 0,0 (MTX+1 seule dose de GZ)		Lin <i>et al.</i> 2009
Décoction (75 mg/kg et 150 mg/kg d'acide glycyrrhizique)	Méthotrexate (MTX) (5 mg/kg, oral)	Rat male Sprague-Dawley	1 dose unique	AUC _(0-t) (μmol.min/L) à 75 mg/kg : 118,3 ± 11,2 (MTX+GZ) vs 52,0 ± 17,6 (MTX) C _{max} (μmol/L) à 75 mg/kg : 0,2 ± 0,0 (MTX+GZ) vs 0,3 ± 0,0 (MTX) AUC _(0-t) (μmol.min/L) à 150 mg/kg : 189,2 ± 41,0 (MTX+GZ) vs 52,0 ± 17,6 (MTX) C _{max} (μmol/L) à 150 mg/kg : 0,4 ± 0,0 (MTX+GZ) vs 0,3 ± 0,0 (MTX)		Lin <i>et al.</i> 2009
Décoction (150 mg/kg d'acide glycyrrhizique)	Méthotrexate (MTX) (5 mg/kg, oral)	Rat male Sprague-Dawley	7 doses	AUC _(0-t) (μmol.min/L) : 259 ± 25 (MTX) vs 189 ± 41 (MTX+1 seule dose de décoction) C _{max} (μmol/L) à 150 mg/kg : 0,3 ± 0,0 (MTX) vs 0,4 ± 0,0 (MTX+ 1 seule dose de décoction)	Conclusion : l'exposition systémique du MTX est significativement accrue par la consommation conjointe de MTX et de GZ et ses extraits et doit inciter à la prudence	Lin <i>et al.</i> 2009
Immunosuppresseur						
Extrait de réglisse (150 mg/kg d'acide glycyrrhizique, gavage gastrique)	Cyclosporine (2,5 mg/kg, oral)	Rat Sprague-Dawley	Dose unique	AUC _(0-t) (μg min/mL) ↓78,2 % C _{max} (ng/mL) ↓81,3 %	Acide glycyrrhétique → ↑CYP3A4 ↑P-gp	Hou <i>et al.</i> 2012

Préparation de réglisse/composé	Médicament, dose, voie	Modèle animal	Durée, fréquence des doses	Résultats	Mécanisme	Références
					(réduction de la biodisponibilité orale de la cyclosporine)	
Extrait de réglisse (150 mg/kg d'acide glycyrrhizique, gavage gastrique)	Cyclosporine (2,5 mg/kg, oral)	Rat Sprague-Dawley	7 doses	AUC _(0-t) : ↓89,9 % C _{max} ng/mL : ↓91,4 % T _{1/2} min : ↑80,9 %	Acide glycyrrhétique → ↑CYP3A4 ↑P-gp	Hou <i>et al.</i> 2012
Acide glycyrrhizique (150 mg/kg)	Cyclosporine (2,5 mg/kg, oral)	Rat mâle Sprague-Dawley	Dose unique	AUC _(0-t) ↓45,6 % C _{max} ↓49,0 %	Acide glycyrrhétique → ↑CYP3A4 ↑P-gp	Hou <i>et al.</i> 2012
Acide glycyrrhizique (100 mg/kg/j, oral)	Triptolide (immunosuppresseur/antiinflammatoire (450 µg/kg, oral)	Rat Wistar mâle	7 j	AUC _(0-inf) (ng min/mL) ↓72 % T _{max} ↓49,9 % T _{1/2} min ↓29 %	Induction <i>in vivo</i> du CYP3A	Tai <i>et al.</i> 2014
Médicaments du système cardiovasculaire						
Acide glycyrrhétique (16 mg/kg, oral)	Digoxine, (cardiotonique), (0,25 mg/kg, oral)	Rat mâle Sprague-Dawley	Dose unique	AUC ↑51 % C _{max} ↑58 %	Inhibition de la P-gp	Li <i>et al.</i> 2014
Acide glycyrrhétique (100 mg/kg/j, oral)	Warfarine, (anticoagulant) (0,5 mg/kg, IG)	Rat	7 j	AUC (µg/mL.h) 48,87 ± 2,89 (warfarine) vs 58,63 ± 1,90 (warfarine + GZ)	Inhibition du CYP3A4	Song <i>et al.</i> 2020
Antiulcéreux						
Glycyrrhizinate d'ammonium (100 mg/kg/j, gavage)	Oméprazole (OME) (20 mg/kg, gavage)	Rats Sprague - Dawley	7 j	AUC _(0-t) (µg/L.h) 1441 ± 67 (OME) vs 2345 ± 229(OME+GZ) C _{max} µg/L 836 ± 83 (OME) vs 1326 ± 118 (OME+GZ) T _{max} (h)	Inhibition de CYP2C19 et CYP3A4 ↓ BRPP (taux de liaison aux protéines plasmatiques)	Han <i>et al.</i> 2019

Préparation de réglisse/composé	Médicament, dose, voie	Modèle animal	Durée, fréquence des doses	Résultats	Mécanisme	Références
				0,5 ± 0,00 (OME) vs 0,75 ± 0,00 (OME+GZ)		
Antiviraux						
Glycyrrhizinate de diammonium (dose faible : 13,5 mg/kg, Intra-gastrique, IG) Dose élevée : 40,5 mg/kg, IG)	Entécavir (0,09 mg/kg, IG)	Rat mâle Sprague - Dawley	Doses uniques 13,5 et 40,5 mg/kg Doses multiples : ces mêmes doses durant 15 jours consécutifs	Pas d'altération significative des paramètres de pharmacocinétique Preuve de sécurité de la combinaison de ces deux drogues	Mécanisme non élucidé	Li <i>et al.</i> 2013
Glycyrrhizinate de diammonium (100 mg/kg, IG)	Entécavir (ETV) (0,09 mg/kg, IG)	Rat mâle Sprague - Dawley	Dose unique Doses multiples durant 10 jours consécutifs	Ces travaux révèlent que le principal métabolite actif de l'acide glycyrrhizique, l'acide glycyrrhétinique, n'affecte pas la pharmacocinétique plasmatique de l'ETV (AUC, T _{max} , C _{max} inchangés)	Effet inhibiteur de l'acide glycyrrhétique sur les transporteurs d'efflux MRP4 et BRCP → Accumulation de l'ETV dans les hépatocytes (cytoplasme et noyau) augmentant ainsi l'efficacité antivirale de l'ETV Ces résultats expliquent en partie le mécanisme synergique de l'ETV et de GZ d'un point de vue pharmacocinétique, fournissant plus de données pour soutenir l'utilisation conjointe de ces composés dans le traitement clinique du VHB.	Chen <i>et al.</i> 2017

Annexe 1. Description de l'étude Inca 3

■ Echantillon

La 3^e étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3) est une enquête transversale visant à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus vivant en France. L'étude a été menée entre février 2014 et septembre 2015 auprès d'un échantillon représentatif d'individus vivant en France métropolitaine (hors Corse).

Les individus ont été sélectionnés selon un plan de sondage aléatoire à trois degrés (unités géographiques, logements puis individus), à partir du recensement annuel de la population de 2011, en respectant une stratification géographique (région, taille d'agglomération) afin d'assurer la représentativité sur l'ensemble du territoire. Deux échantillons indépendants ont été constitués : un échantillon « Enfants » (0-17 ans) et un échantillon « Adultes » (18-79 ans).

Les données recueillies dans l'étude portent sur diverses thématiques en lien avec l'évaluation des risques nutritionnels ou sanitaires liés à l'alimentation : consommations d'aliments, de boissons et de compléments alimentaires, habitudes alimentaires, pratiques potentiellement à risque au niveau sanitaire, connaissances et comportements en matière d'alimentation.

Afin d'assurer la représentativité nationale des résultats présentés, les individus participants ont fait l'objet d'un redressement. Ce redressement a été réalisé séparément chez les enfants et chez les adultes en tenant compte de variables géographiques et socio-économiques.

■ Méthode de recueil des consommations alimentaires

Les consommations alimentaires des individus ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures (R24) pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24h (au moyen d'un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leurs consommations alimentaires en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédentes. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères. Quel que soit l'âge, les interviews étaient conduites par téléphone, à l'aide du logiciel standardisé GloboDiet, par des enquêteurs professionnels spécifiquement formés aux méthodes mises en œuvre et à l'utilisation du logiciel.

Lors du recueil des consommations alimentaires, certains plats étaient considérés comme des recettes et une décomposition en ingrédients était proposée à l'individu, avec possibilité de modifier la nature et la quantité des ingrédients de la recette (ajout, substitution, suppression). Les autres aliments n'ont pas été détaillés en ingrédients au moment du recueil pour ne pas alourdir la charge de réponse à l'étude. Ces aliments ont donc été décomposés en ingrédients *a posteriori*.

■ Effectif et données relatives aux individus

Au total, 5 855 individus, répartis en 2 698 enfants de la naissance à 17 ans et 3 157 adultes âgés de 18 à 79 ans, ont participé à l'étude. Parmi ces 5 855 individus, **4 114** (2 121 adultes et 1 993 enfants) ont validé le volet consommation en répondant à au moins 2 interviews alimentaires. C'est sur cette base que sont établis les estimations d'exposition à la réglisse et à l'acide glycyrrhizique.

Annexe 2. Liste d'ingrédients des produits transformés contenant de la réglisse et/ou de l'acide glycyrrhizique

■ Contexte et objet de la demande

Dans le cadre de l'autosaisine 2022-AUTO-0077 concernant les travaux d'estimation de l'exposition française à la réglisse et à l'acide glycyrrhizique, l'Unité « Evaluation des Risques liés à la Nutrition » (UERN) a sollicité l'Unité « Observatoire des aliments » (UOA), par l'AST interne 2022-ASTDER-16 pour fournir des données concernant la présence de certains ingrédients au sein des produits transformés disponibles sur le marché français. Il a été également demandé d'y adjoindre les données quantitatives étiquetées de ces éléments, lorsque celles-ci sont disponibles.

■ Organisation des travaux

- Sources des données utilisées

Les données utilisées proviennent de la base de données de l'Oqali.

Ce projet, mené conjointement par l'Anses et INRAE, a pour objectif de suivre, au cours du temps, la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire de produits transformés disponibles sur le marché français. Ce suivi est réalisé au niveau des références produit (produit de marque). Cette base de données, intégrant notamment les listes des ingrédients des produits, permet de réaliser un état des lieux des ingrédients utilisés dans les produits transformés disponibles sur le marché français.

La recherche a été effectuée sur 36 447 produits étiquetant une liste d'ingrédients⁸¹ répartis en 31 secteurs alimentaires récoltés entre 2012 et 2020. L'ensemble des données présentées sont issues des emballages des produits.

Il est important de noter que la base de données de l'Oqali ne comprend qu'un seul conditionnement par recette dès lors que l'ensemble des informations disponibles sur les emballages, à l'exception du code barre et du poids, sont identiques. Ainsi par exemple, si la recette de yaourt de la marque X existe sous format 4*100 g et 8*100 g (les informations présentes étant strictement identiques), la base de données Oqali ne comprendra qu'un seul enregistrement, pour l'un d'entre eux. En revanche, la part de marché calculée selon les données Kantar-Panel Worlpanel est calculée en intégrant tous les conditionnements possibles pour ce yaourt de la marque X.

Il faut également noter que seuls les produits considérés dans les derniers suivis sectoriels sont présentés par la suite. Ainsi, si certains produits, pris en compte lors des premiers suivis sectoriels ne sont plus disponibles sur le marché, ceux-ci ne sont pas intégrés dans le présent état des lieux.

⁸¹ Dans le cas particulier des fromages tous les produits du secteur ont été considérés car il est possible de ne pas afficher de listes d'ingrédients dès lors que ceux-ci ne comportent que des produits lactés, des enzymes alimentaires et des micro-organismes.

Tableau 27 : Liste des 31 secteurs actuellement suivis par l'Oqali et effectifs de produits associés (avec ou sans liste d'ingrédients disponible) (données les plus récentes disponibles par secteur).

Secteur Oqali	Année(s) de recueil des données	Nombre total de produits considérés	Couverture estimative en pourcentage ¹
Aliments infantiles de diversification	2012	976	88
Aperitifs à croquer	2013	1082	59
Barres céréalières	2016	181	82
Biscuits et gâteaux industriels	2018	3120	76
Boissons rafraichissantes Sans Alcool	2013	1421	86
Bouillons et potages	2017	788	66
Céréales pour le petit déjeuner	2018	659	87
Charcuterie	2013	1722	64
Chocolat et produits chocolates	2012	1013	74
Compotes	2017	972	90
Confiseries	2017	1255	78
Confitures	2017	781	81
Conserves de fruits	2017	245	76
Fromages	2015	2004	74
Glaces et sorbets	2015	1953	87
Jus et nectars	2013	1637	83
Laits infantiles	2012	129	89
Margarines	2016	109	86
Panification croustillante et moelleuse	2019	1740	86
Plats cuisines appertisés	2016	1210	64
Plats cuisines frais	2016	1416	36
Plats cuisines surgelés	2020	2108	76
Préparations pour desserts	2013-2014	329	76
Produits laitiers et desserts frais	2017	3115	87
Produits traiteurs frais	2015	2293	58
Produits transformés à base de pomme de terre	2017	791	85
Sauces chaudes	2017	609	78
Sauces condimentaires	2016	623	80
Sirops et boissons concentrées à diluer	2019	681	90
Snacking surgelé	2018	1147	80
Viennoiseries et desserts surgelés	2018	608	75

¹Couverture estimative en volume, d'après les données Kantar - Panel Worldpanel

• Méthodologie

Les listes d'ingrédients des produits étudiés sont saisies et structurées dans la base de données de l'Oqali. Afin de pouvoir les traiter (puisque un même ingrédient peut être nommé de différentes manières), une nomenclature standard a été développée.

A partir des listes d'ingrédients ainsi codifiées et de la liste des ingrédients demandés, les termes suivants ont été recherchés dans les ingrédients :

- arôme naturel_réglisse,
- arôme_réglisse,
- extrait de réglisse,
- glycyrrhizine,
- infusion de réglisse,
- réglisse,
- réglisse en poudre.

En plus des effectifs et pourcentages de produits contenant les ingrédients ci-dessus, les produits présentant une quantité chiffrée et exploitable pour au moins un de ces ingrédients ont été également identifiés afin de fournir, pour chacun des ingrédients recherchés, et lorsque cela est possible, une quantité moyenne par famille accompagnée des valeurs minimale et maximale.

■ Analyse et conclusions

Les ingrédients mentionnés en fin de liste comme contenus dans le produit sont considérés (exemple : « contient : réglisse »).

Parmi les 36 447 produits étiquetant une liste d'ingrédients, répartis en 31 secteurs, 2 des 7 ingrédients recherchés n'ont pas été retrouvés : la glycyrrhizine et l'infusion de réglisse. Les 5 autres ont été retrouvés dans 101 produits, répartis dans 7 secteurs (sur les 31 considérés) et dans 18 familles (sur les 631 étudiées). L'extrait de réglisse a été notamment retrouvé dans la totalité des produits des familles « Réglisses et Réglisses sans sucres » ainsi que dans 34 % des produits de la famille « Assortiments de confiseries » et dans 7,1 % des produits de la famille « Chewing gums » du secteur « Confiseries ». L'utilisation d'arôme de réglisse est uniquement retrouvée dans 6,7 % des produits de la famille « Boissons concentrées à diluer sans sucres ajoutés » (secteur « Sirops et boissons concentrées à diluer »). L'utilisation des autres ingrédients est beaucoup plus limitée. A noter que très peu de produits présentent une utilisation de plusieurs des ingrédients recherchés : la combinaison « extrait de réglisse / arôme naturel_réglisse » est retrouvée dans 1 produit (soit 1,4 %) de la famille « Bonbons de type sucre cuit sans sucres » et dans 1 produit (soit 0,6 %) de la famille « Bonbons de sucre cuit » du secteur « Confiseries » tandis que la combinaison « réglisse en poudre / arôme naturel_réglisse / réglisse » est retrouvée dans un seul produit (soit 1,1 %), au sein de la famille « Glace pot > ou = 80 mL » du secteur « Glaces et sorbets ».

Des quantités relatives aux éléments « extrait de réglisse », « arôme naturel_réglisse » et/ou « réglisse en poudre » sont retrouvées dans 8 familles (sur un total de 631 familles Oqali), ce qui représente 31 quantités (retrouvées dans 29 produits ; 2 produits présentant une quantité pour l'extrait de réglisse et une quantité pour l'arôme naturel de réglisse). La plupart des quantités chiffrées étiquetées concernent l'extrait de réglisse. A noter que lorsque peu de produits étiquettent l'information recherchée, la valeur de la moyenne n'est pas toujours interprétable et les données fournies ne correspondent pas forcément à la réalité de la famille considérée (le produit en question pouvant être atypique par rapport aux autres produits ; exemple de la famille « Pâtes à mâcher » pour l'extrait de réglisse).



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr