



**HAL**  
open science

## **Adverse effects of licorice consumed as food: An update; [Toxicités de l'exposition alimentaire à la réglisse: mise au point]**

W. Caré, G. Grenet, C. Schmitt, S. Michel, J. Langrand, Gaël Le Roux, D. Vodovar

### ► **To cite this version:**

W. Caré, G. Grenet, C. Schmitt, S. Michel, J. Langrand, et al.. Adverse effects of licorice consumed as food: An update; [Toxicités de l'exposition alimentaire à la réglisse: mise au point]. *La Revue de Médecine Interne*, 2023, *Revue de Medecine Interne*, 44 (9), pp.487-494. <10.1016/j.revmed.2023.03.004>. <hal-04300663>

**HAL Id: hal-04300663**

**<https://hal.science/hal-04300663v1>**

Submitted on 1 Oct 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## **Toxicités de l'exposition alimentaire à la réglisse : mise au point**

### ***Adverse effects of licorice consumed as food: an update***

Weniko Caré<sup>a,b,c,\*</sup>, Guillaume Grenet<sup>d,e,f</sup>, Corinne Schmitt<sup>g</sup>, Sylvie Michel<sup>h</sup>, Jérôme Langrand<sup>a,c</sup>, Gaël Le Roux<sup>i,j</sup>, Dominique Vodovar<sup>a,c,k</sup>

a Centre antipoison de Paris, Fédération de toxicologie (FeTox), hôpital Fernand Widal (AP-HP), 200 rue du faubourg Saint-Denis, 75010 Paris, France ;

b Service de médecine interne, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris, 91460 Saint-Mandé, France ;

c Université Paris Cité, Inserm UMR-S 1144, Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie, F-75006 Paris, France

d Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ;

e UMR - CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Université Lyon 1, F-69000 Lyon, France ;

f Université de Lyon, Université Lyon 1, F-69000 Lyon, France ;

g Pharmacologie clinique, Centre antipoison et de toxicovigilance de Marseille, APHM, Hôpitaux Sud, Marseille, France ;

h Produit naturel, Analyse et Synthèse, UMR CNRS 8038, UFR Pharmacie, Université Paris Cité, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France ;

i Centre antipoison d'Angers, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49000 Angers, France ;

j Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Inserm UMR 1085, équipe 10 ESTER, Université d'Angers, 49000 Angers, France ;

k UFR de médecine, Université de Paris, 75006 Paris, France.

\*Auteur correspondant : Weniko Caré, Centre antipoison de Paris, Fédération de toxicologie, hôpital Fernand Widal (AP-HP), 200 rue du faubourg Saint-Denis, 75010 Paris, France, téléphone + 33 1 40 05 43 28, fax + 33 1 40 05 41 93, ORCID 0000-0002-4559-8670, weniko.care@aphp.fr

Sources de financement : Aucune

Conflits d'intérêts : Aucun

Remerciements : certaines parties des figures ont été réalisées en utilisant des images de Servier Medical Art sous licence Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

## Résumé

Le mot « réglisse » désigne la plante, sa racine et son extrait aromatique. D'un point de vue commercial, *Glycyrrhiza glabra* est l'espèce la plus importante avec un large éventail d'utilisations (phytothérapie, industrie du tabac, cosmétique, alimentaire et pharmaceutique). La glycyrrhizine, de structure hétérosidique triterpénique, est l'un des principaux constituants de la réglisse. Elle est hydrolysée dans la lumière intestinale par des  $\beta$ -glucuronidases du microbiote en acide  $3\beta$ -monoglucuronyl- $18\beta$ -glycyrrhétinique (A3MG) et en acide  $18\beta$ -glycyrrhétinique (AG), qui sont métabolisés dans le foie. La clairance plasmatique est lente en raison d'un cycle entéro-hépatique. L'A3MG et l'AG sont capables de se lier aux récepteurs des minéralocorticoïdes avec une affinité très faible, et l'A3MG induit un pseudo-hyperaldostérisme par inhibition dose-dépendante de la  $11\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 dans le tissu rénal. Les cas rapportés dans la littérature de pseudo-hyperaldostérisme sont nombreux et parfois graves, voire mortels, le plus souvent en contexte de consommation chronique et à doses importantes. Les intoxications à la glycyrrhizine sont caractérisées par une hypertension artérielle, une rétention hydrosodée, et une hypokaliémie avec alcalose métabolique et kaliurèse augmentée. La toxicité est fonction de la dose, du type de produit consommé, du mode de consommation (aiguë ou chronique) et d'une très grande variabilité interindividuelle. Le diagnostic de pseudo-hyperaldostérisme par intoxication à la glycyrrhizine repose sur les données de l'anamnèse, de l'examen clinique et d'analyses biochimiques. La prise en charge repose avant tout sur celles des symptômes et l'arrêt de consommation de réglisse.

**Mots clés :** réglisse, *Glycyrrhiza*, glycyrrhizine, pseudo-hyperaldostérisme, intoxication.

## Abstract

The word "licorice" refers to the plant, its root, and its aromatic extract. From a commercial point of view, *Glycyrrhiza glabra* is the most important species with a wide range of uses (herbal medicine, tobacco industry, cosmetics, food and pharmaceutical). Glycyrrhizin is one of the main constituents of licorice. Glycyrrhizin is hydrolyzed in the intestinal lumen by bacterial  $\beta$ -glucuronidases to  $3\beta$ -monoglucuronyl- $18\beta$ -glycyrrhetinic acid (3MGA) and  $18\beta$ -glycyrrhetinic acid (GA), which are metabolized in the liver. Plasma clearance is slow due to

enterohepatic cycling. 3MGA and GA can bind to mineralocorticoid receptors with very low affinity, and 3MGA induces apparent mineralocorticoid excess syndrome through dose-dependent inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in renal tissue. The cases of apparent mineralocorticoid excess syndrome reported in the literature are numerous and sometimes severe, even fatal, most often in cases of chronic high dose consumption. Glycyrrhizin poisonings are characterized by hypertension, fluid retention, and hypokalemia with metabolic alkalosis and increased kaliuresis. Toxicity depends on the dose, the type of product consumed, the mode of consumption (acute or chronic) and a very large inter-individual variability. The diagnosis of glycyrrhizin-induced apparent mineralocorticoid excess syndrome is based on the history, clinical examination, and biochemical analysis. Management is primarily based on symptomatic care and stopping licorice consumption.

**Keywords:** Liquorice; Glycyrrhiza; Glycyrrhizic Acid; Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome; Poisoning.

## INTRODUCTION

Le mot « réglisse » désigne la plante, sa racine et son extrait aromatique. *Glycyrrhiza* L. est un genre comprenant des plantes herbacées vivaces ou des sous-arbrisseaux et appartenant à la famille des *Fabaceae*, à racines ligneuses et rampantes. Le nom provient du grec ancien (*glykys* signifiant "doux" et *rhiza* "racine"). Ce genre, comprenant une trentaine d'espèces, est distribué dans le monde entier [1].

*Glycyrrhiza* L. est l'une des plantes ayant la plus grande valeur commerciale au monde, avec un large éventail d'utilisations, en particulier dans les industries du tabac, cosmétique, alimentaire et pharmaceutique [2]. Le nom de cette espèce fait référence aux enveloppes lisses (*glaber* signifiant « lisse » en latin) [3]. Cette espèce comprend 3 variétés : *G. glabra* var. *violacea* (réglisse perse et turque), *G. glabra* var. *glandulifera* (réglisse russe) et *G. glabra* var. *typica* (réglisse espagnole et italienne) [1]. Elle est cultivée en Europe (Italie, Espagne, Grèce, France, Angleterre), au Moyen-Orient (Iran, Irak, Syrie, Turquie), en Chine occidentale, en Asie centrale et aux États-Unis [2].

Ce sont les racines et les stolons (tiges rampantes poussant au niveau du sol) qui fournissent le bois de réglisse ou réglisse du commerce. La cassure, fibreuse, est jaune sur la section, plus foncée au centre, et brun grisâtre à l'extérieur [4]. La composition chimique de la racine est complexe et renferme des acides aminés, des protéines, des sucres simples, des polysaccharides, des sels minéraux, de la pectine, de l'amidon, des stérols, des gommes, des résines et des composés volatils [2]. Plus de 400 composés (flavonoïdes, saponosides et coumarines) ont été isolés du genre *Glycyrrhiza*. Les flavonoïdes et les saponosides triterpéniques sont abondants dans les rhizomes et les racines [5]. Les saponosides sont les principaux constituants de la réglisse et sont responsables de son goût sucré [6]. La glycyrrhizine est le constituant le plus abondant. Elle est composée d'une génine : l'acide glycyrrhétique conjugué à un disaccharide d'acide glucuronique (figure 1). La glycyrrhizine peut former une variété de sels et se trouve naturellement dans la racine de réglisse sous forme de sels de calcium, potassium et magnésium [7].

La croyance populaire fait de la réglisse une substance naturelle, saine, et sans toxicité, expliquant au moins en partie sa large consommation [8,9], les pays scandinaves étant les plus grands consommateurs [10]. Pourtant, la consommation de réglisse expose à des risques et principalement au pseudo-hyperaldostérionisme [11]. La réglisse est utilisée en thérapeutique depuis plusieurs milliers d'années, mais ses effets indésirables n'ont été rapportés pour la

première fois qu'en 1946, après la commercialisation de la carbénoxolone, hémisuccinate de l'acide 18-glycyrrhétinique, prescrit dans le traitement de l'ulcère gastrique [12,13]. Depuis, la littérature scientifique abonde de rapports de cas de complications graves, et parfois mortelles, dans le cadre d'une consommation en quantités souvent décrites comme importantes [14–16].

Une revue systématique réalisée en 2014 a montré que la réglisse était responsable de plus de 12 % des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires ou de produits traditionnels à base de plantes [17]. D'ailleurs, dans une étude rétrospective multicentrique des données issues de centres antipoison européens et brésiliens, la réglisse figurait parmi les dix végétaux consommés dans le cadre alimentaire les plus fréquemment à l'origine d'effets indésirables [18]. Une étude conduite en 2022 portant sur les cas symptomatiques rapportés aux centres antipoison en France après consommation de réglisse dans le cadre alimentaire, a montré que les produits en causes étaient le plus souvent des boissons alcoolisées (type pastis) ou non (pastis sans alcool, concentré à base de réglisse) et de confiseries, qu'il s'agissait le plus souvent d'un mésusage chronique, avec une présentation clinico-biologique considérée comme grave dans presque la moitié des cas, un cas de décès ayant été rapporté ([rapport Anses en cours de publication](#)).

Les objectifs de cette mise au point sont de connaître les sources d'exposition alimentaire à la réglisse, comprendre les mécanismes de toxicité, et savoir diagnostiquer et prendre en charge une intoxication. En outre, les difficultés à déterminer une dose supposée toxique sont expliquées.

## UTILISATIONS DE LA REGLISSE

On utilise les rhizomes et les racines de la réglisse après quatre à six ans de croissance. Les racines sont déterrées, lavées et séchées. Elles sont utilisées telles quelles, ou broyées pour obtenir l'extrait de réglisse par macération et extraction à l'eau chaude. L'extrait aqueux est ensuite concentré et séché. L'extrait peut être purifié par filtration et traitement avec des acides et de l'éthanol. Les extraits bruts séchés (réglisse en blocs) peuvent contenir 4 à 25 % de glycyrrhizine sous forme de sels de calcium, de magnésium et de potassium [19].

Plante médicinale parmi les plus anciennes et les plus populaires au monde [5], la réglisse est utilisée en phytothérapie et en médecine traditionnelle dans les cultures orientales

et occidentales depuis plus de 4000 ans avant Jésus-Christ [10]. Les propriétés pharmacologiques de la réglisse comprennent des effets anti-inflammatoires, antioxydants, antiviraux, immunorégulateurs, hépatoprotecteurs, neuroprotecteurs, anti-androgène et œstrogène-like [9,11,20]. La réglisse est également utilisée comme désaltérant [11].

Elle figure dans la liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans les mélanges pour tisanes pour les préparations officinales décrites à la pharmacopée dans le traitement de symptômes digestifs comme des sensations de brûlures et contre la toux. Elle est également présente sur la liste des drogues végétales pouvant être utilisées pour l'amélioration de la saveur des mélanges pour tisane pour atténuer l'amertume ou autres goûts indésirables de certaines préparations [2,4,21–23]. En cosmétologie, la réglisse est utilisée dans les dentifrices et comme agent dépigmentant [2,7]. Dans l'industrie du tabac, la réglisse permet d'aromatiser le tabac et de limiter sa dessiccation [2,24]. La réglisse est également utilisée comme agent moussant notamment dans les extincteurs. Les fibres sont utilisées dans les matériaux d'isolation, la pâte à papier, le compost, dans la nourriture pour le bétail et comme source d'énergie [2,7,21].

Dans l'industrie alimentaire, la réglisse est consommée comme confiserie en raison d'un goût très doux, proche de celui de l'anis [4]. La racine de réglisse séchée peut être mâchée en guise de friandise [24]. La glycyrrhizine est utilisée comme édulcorant (pouvoir sucrant 33 à 200 fois plus important que celui du saccharose), adoucissant et exhausteur de goût [2,9,25]. Elle a l'avantage d'être thermostable [24]. Toutefois, la réglisse est rarement utilisée uniquement à des fins de sucrage en raison du goût associé, de sa couleur brunâtre pouvant être indésirable et de la perte du pouvoir adoucissant en milieu acide [21]. Ses propriétés font qu'elle est utilisée dans de nombreux produits sucrés (confiseries, chewing-gums, snacks, produits de boulangerie, glaces et sorbets) pour renforcer leur pouvoir sucrant, des produits salés pour atténuer cette caractéristique, dans des produits à base de cacao (comme exhausteur de goût permettant de diminuer la quantité de cacao utilisée), dans certaines boissons gazeuses et sirops, dans certaines boissons alcoolisées à base d'extraits de réglisse (pastis, ouzo, raki, sambuca,...) et dans le pastis sans alcool. Dans la bière, la réglisse est utilisée comme agent moussant (propriétés tensioactives), pour atténuer l'amertume, ou aromatiser et colorer les bières de type *porter* [2,4,7,21,24].

## PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacocinétiques sont complexes et encore imparfaitement élucidés.

### Pharmacocinétique

La glycyrrhizine n'est pas absorbée par voie orale en raison de sa forte hydrophilie [26]. Après ingestion, elle est hydrolysée dans l'estomac et le duodénum en acide 3 $\beta$ -monoglucuronyl-18 $\beta$ -glycyrrhétinique (A3MG) et en acide 18 $\beta$ -glycyrrhétinique (AG ou énoxolone) par des bactéries intestinales possédant des  $\beta$ -glucuronidases spécialisées (figure 1) [10,11]. L'A3MG et l'AG sont facilement et rapidement absorbés au niveau de l'intestin, sont fortement liés à l'albumine sérique (> 99,9 %), ne s'accumulent pas dans les tissus et sont métabolisés dans le foie [3,7,10,26]. Les métabolites sont excrétés dans la bile sous formes glucuro- et sulfoconjuguées. En raison d'un cycle entéro-hépatique, la clairance plasmatique nécessite plusieurs jours pour être complète même après une exposition unique [1,10,21]. La clairance plasmatique de l'AG n'est pas dose-dépendante à doses faibles et devient dose-dépendante (biphasique) lorsque la dose dépasse les capacités de fixation à l'albumine sérique [3].

### Pharmacodynamie

L'A3MG et l'AG sont capables de se lier aux récepteurs des minéralocorticoïdes (effet direct) mais avec une affinité très faible (environ 10 000 fois moins importante que celle de l'aldostérone). Chez les patients addisoniens et chez les rats surrénalectomisés la réglisse n'a d'effet minéralocorticoïde qu'en cas d'administration simultanée de cortisone ou d'hydrocortisone [27].

L'A3MG est un substrat des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3, qui sont exprimés au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales des tubules rénaux (figure 2) [26]. Il induit une accumulation de cortisol dans le tissu rénal par inhibition dose-dépendante (mécanisme compétitif) de l'isoenzyme de type 2 de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ -HSD2) [10].

La 11 $\beta$ -HSD2 est une enzyme NAD-dépendante exprimée dans de nombreux tissus chez l'adulte, notamment le rein et l'endothélium [10]. Elle agit avec la 11-oxo-réductase pour

catalyser la transformation des 11-cortico-stéroïdes (cortisol et corticostérone) en 11-oxo-stéroïdes (cortisone et 11-déhydrocorticostérone) [28,29]. L'affinité de la cortisone pour les récepteurs des minéralocorticoïdes étant très faible, la 11 $\beta$ -HSD2 permet d'éviter la stimulation excessive des récepteurs des minéralocorticoïdes par le cortisol. En effet, la concentration plasmatique de cortisol est 100 à 1000 plus élevée que celle de l'aldostérone, alors qu'ils ont la même affinité pour les récepteurs des minéralocorticoïdes [10].

L'accumulation de cortisol dans le tissu rénal par inhibition de la 11 $\beta$ -HSD2 conduit à un pseudo-hyperaldostéronisme. On observe une élimination rénale de potassium, une rétention hydrosodée, une élévation de la pression artérielle, et une freination du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans les cellules musculaires lisses vasculaires, l'activation des récepteurs des minéralocorticoïdes augmente la résistance vasculaire systémique [10]. En outre, l'AG inhibe le métabolisme hépatique de l'aldostérone en supprimant l'activité de la 5 $\beta$ -réductase et participe ainsi à l'effet minéralocorticoïde [8].

L'effet inhibiteur sur la 11 $\beta$ -HSD2 se produit même à de faibles concentrations sériques, tandis que l'effet direct sur les récepteurs minéralocorticoïdes est habituellement négligeable et n'est donc observé qu'en cas de surconsommation chronique [3,11]. Enfin, certains auteurs ont avancé l'hypothèse que ce n'est pas l'A3MG qui serait en cause mais le 18 $\beta$ -glycyrrhétyle-3-O-sulfate, un autre métabolite de la glycyrrhizine ayant les mêmes propriétés cinétiques et dynamiques [26].

## PRESENTATION CLINIQUE DE L'INTOXICATION A LA REGLISSE

Deux revues systématiques de la littérature ont montré que la présentation clinique est caractéristique, expliquée par l'hypokaliémie et l'HTA induites par la glycyrrhizine [17,30].

**Symptômes liés à l'hypokaliémie** – L'hypokaliémie est habituellement observée mais son expression clinique est fonction de la profondeur et de la vitesse d'installation. Les patients présentant une hypokaliémie modérée (> 3 mmol/l) sont le plus souvent asymptomatiques. Lorsque la kaliémie est inférieure à 3 mmol/l, les symptômes sont non spécifiques (asthénie, faiblesse musculaire et constipation). La faiblesse musculaire peut s'installer insidieusement (en plusieurs jours), parfois associée à des myalgies, concerne généralement les muscles proximaux allant jusqu'à la quadriparésie flasque. En dessous de 2,5 mmol/l, une

rhabdomyolyse peut survenir avec un risque d'insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë. La paralysie ascendante avec atteinte des muscles de la fonction respiratoire est observée en dessous de 2 mmol/l. Les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque surviennent volontiers chez les patients présentant une cardiopathie. Ce sont les troubles du rythme ventriculaire par allongement de l'intervalle QT qui sont à l'origine de la plupart des décès rapportés [1,16,30–32].

**Symptômes liés à l'HTA et la rétention hydrosodée** - La gravité de la présentation clinique est très variable, allant de l'HTA légère à sévère et relevant d'une prise en charge en hospitalisation, avec un risque d'encéphalopathie hypertensive, parfois associée à une leucoencéphalopathie postérieure réversible, et d'accident vasculaire cérébral [31,33]. La rétention hydrosodée peut conduire à une anasarque et à une insuffisance cardiaque compliquée d'œdème pulmonaire [31].

**Symptômes liés aux vasospasmes artériels** - Des cas de vasospasmes artériels ont été rapportés avec migraine, amaurose transitoire mono ou binoculaire, et même syndrome coronarien aigu [30,31].

**Autres manifestations** – Des cas d'érythème pigmenté fixe, de dermatite de contact et d'hypersensibilité ont également été décrits [30,34].

## DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de pseudo-hyperaldostéronisme par intoxication à la glycyrrhizine repose sur les données de l'anamnèse, de l'examen clinique et d'analyses biochimiques : les patients présentent généralement une HTA (souvent modérée), une rétention hydrosodée, et une hypokaliémie avec alcalose métabolique et kaliurèse augmentée [35]. Parfois, le diagnostic de pseudo-hyperaldostéronisme est porté à l'occasion de l'exploration d'une hypokaliémie.

Les données de l'anamnèse permettent de documenter la consommation excessive de réglisse. Toutefois, l'estimation de la quantité consommée repose sur des méthodes d'auto-déclaration qui peuvent être prises en défaut [36]. Le diagnostic est difficile lorsque le patient méconnaît la présence de réglisse dans les produits consommés, par exemple dans des chewing-gums [28]. Des biomarqueurs d'exposition sont à l'étude. Le dosage plasmatique de l'AG semble prometteur mais n'est pas encore réalisable en pratique clinique [36]. Le dosage de

l'AM3G et de l'AG est possible en LC-MS/MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem) mais est réservé aux laboratoires spécialisés [37].

Les analyses biochimiques sanguines montrent habituellement une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une concentration plasmatique de cortisol normale et une concentration plasmatique de rénine et d'aldostérone basses [27,35]. La concentration plasmatique de créatine phosphokinase (CPK) est augmentée en cas de rhabdomyolyse observée en contexte d'hypokaliémie profonde [30]. Les analyses urinaires montrent une kaliurèse augmentée de façon inadaptée, avec un gradient de potassium trans-tubulaire supérieur à 7 [27]. En contexte physiologique, la concentration de cortisone libre urinaire est supérieure à celle du cortisol libre urinaire (ratio [cortisol / cortisone] : 0,3 – 0,5). L'analyse des urines des 24 heures permet d'objectiver la diminution de la cortisone libre urinaire et l'augmentation du ratio [cortisol libre / cortisone libre]<sub>urinaires</sub>, ces variations étant modérées [27,38]. Ainsi, le calcul de ce ratio permet de révéler la baisse de fonction de la 11 $\beta$ -HSD2 mais n'est pas indispensable si le tableau est caractéristique [11]. Le ratio [cortisol / cortisone] peut également être mesuré dans le sang même s'il n'est pas complètement spécifique de l'intoxication [39].

## DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Les causes médicamenteuses et toxiques d'HTA sont nombreuses [40]. Devant un tableau évocateur d'hyperaldostéronisme, le dosage plasmatique de l'aldostérone et de la rénine dans le respect des conditions pré-analytiques, et le calcul de leur ratio, permettent d'exclure les hyperaldostéronismes primaires et secondaires [41,42]. La mise en évidence d'une concentration plasmatique d'aldostérone basse associée à une concentration de rénine basse oriente vers un pseudo-hyperaldostéronisme. Il peut alors s'agir [1,26,29,30,43] :

- d'un excès en glucocorticoïdes, maladie de Cushing ou autre tumeur sécrétante ;
- d'un syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes acquis : outre la réglisse, d'autres xénobiotiques peuvent inhiber la 11- $\beta$ -HSD2, tels que les antifongiques triazolés, le posaconazole et l'itraconazole inhibant le 11- $\beta$ -hydroxylase(CYP11B1) et la 11- $\beta$ -HSD2 de façon dose-dépendante ;
- d'un syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes inné : déficit génétique en 11- $\beta$ -HSD2 (généralement diagnostiqué dans l'enfance) ;

- du syndrome de Liddle (tubulopathie caractérisée par une augmentation de l'activité des canaux sodiques épithéliaux conduisant à une HTA le plus souvent sévère et révélée dans l'enfance) ;
- d'une tumeur sécrétant de la désoxycorticostérone ;
- d'un déficit en 5- $\alpha$ -réductase ou de certaines formes d'hyperplasie congénitale des surrénales (déficits en 11- $\beta$ -hydroxylase ou 17- $\alpha$ -hydroxylase).

Une alcalose hypokaliémique peut être expliquée par une tubulopathie telle que les syndromes de Gitelman, de Bartter ou de Liddle. Toutefois, il existe des différences en termes de pression artérielle et de paramètres biochimiques. La pression artérielle est augmentée en cas de consommation de réglisse et dans le syndrome de Liddle, la concentration plasmatique d'aldostérone est effondrée en cas de consommation de réglisse et de syndrome de Liddle (mais augmentée dans les syndromes de Gitelman et de Bartter), une hypomagnésémie avec hypocalciurie est observée dans le syndrome de Gitelman, alors qu'une hypercalciurie est observée dans le syndrome de Bartter [44].

## FACTEURS DE RISQUE DE TOXICITE DE LA GLYCYRRHIZINE

Une méta-analyse a montré que la consommation chronique de glycyrrhizine par voie orale à une dose supérieure à 100 mg/j par des sujets sains augmente de façon statistiquement significative la pression artérielle systolique (5,45 mm Hg, IC<sub>95%</sub> 3,51-7,39) et diastolique (3,19 mmHg, IC<sub>95%</sub> 0,10-6,29) et abaisse la kaliémie (-0,33 mmol/l, IC<sub>95%</sub> - 0,42 à 0,23) [14]. Pourtant, la consommation de réglisse n'induit pas systématiquement une présentation clinique et/ou biologique grave. La toxicité est fonction de la dose, du type de produit consommé, du mode de consommation (aiguë ou chronique) et d'une variabilité intra et interindividuelle.

Concernant la dose, il faut prendre en compte la quantité journalière ingérée et la durée d'exposition, le risque de pseudo-hyperaldostéronisme étant significatif lors d'une consommation quotidienne supérieure à 30 jours [26]. La consommation intermittente est à moindre risque [20].

La variation de sensibilité interindividuelle à la glycyrrhizine est forte [1]. Tout d'abord, pour une même dose de glycyrrhizine ingérée, l'absorption est très variable selon le niveau

d'hydrolyse dans la lumière intestinale. L'importance de l'hydrolyse dépend du temps de transit intestinal (plus importante en cas de ralentissement, tel qu'observé en cas de constipation par exemple) et de l'activité  $\beta$ -glucuronidase du microbiote intestinal [26]. Or, certaines glucuronidases microbiennes, en particulier celles d'*Eubacterium* et de *Bacteroides spp.* peuvent entièrement déglucuronider la glycyrrhizine, tandis que celles de *Streptococcus spp.* n'enlèvent qu'un seul glucuronide. Cette différence d'absorption, expliquée par les différences de capacité du microbiote intestinal, est la principale cause de variation interindividuelle de la réponse à l'exposition à une même dose de glycyrrhizine [1]. D'autre part, la biodisponibilité de la glycyrrhizine est réduite lorsqu'elle est consommée sous forme d'extrait de réglisse. Il semble que certains composés phytochimiques de l'extrait de réglisse interagissent avec la glycyrrhizine au cours de la phase d'absorption intestinale en réduisant sa biodisponibilité, avec des variations significatives observées au niveau des paramètres pharmacocinétiques ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) [3,10].

Chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique, en particulier de cirrhose, la clairance plasmatique de l'AG diminue de manière significative par défaut de métabolisation et/ou d'excrétion biliaire [1,3]. Par ailleurs, les métabolites de la glycyrrhizine étant fortement liés à l'albumine sérique, l'hypoalbuminémie est un facteur de risque important de pseudo-hyperaldostéronisme par augmentation de la fraction libre, qui est distribuée aux cellules porteuses de la  $11\beta$ -HSD2 [26].

Le niveau d'activité de la  $11\beta$ -HSD2 doit également être considéré : son activité diminue avec l'âge et l'âge avancé constitue un facteur de risque de pseudo-hyperaldostéronisme. D'ailleurs, aucun cas de toxicité induit par la consommation de réglisse n'a été rapporté chez l'enfant. D'autre part, certains polymorphismes génétiques entraînent une activité basale réduite [26].

Les co-expositions jouent un rôle important. Les médicaments anti-hypertenseurs modifient la présentation clinique. Les médicaments hypokaliémiants aggravent l'hypokaliémie, alors que les médicaments épargnant le potassium, tels que les bloqueurs d'aldostérone, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, préviennent l'hypokaliémie [26,30]. Enfin, le régime alimentaire, et en particulier la dose journalière ingérée de chlorure de sodium, doit également être évalué pour apprécier la rétention hydrosodée induite par la glycyrrhizine [35]. Par ailleurs, la co-exposition aux inhibiteurs de la monoamine induit une majoration des effets indésirables de

cette classe thérapeutique, certains composés de la réglisse ayant une activité inhibitrice sur la monoamine oxydase [45].

## DOSE JOURNALIERE ADMISSIBLE ET REGLEMENTATION

La teneur en glycyrrhizine des produits alimentaires est fonction de la quantité d'extrait de réglisse utilisée et de sa propre teneur en glycyrrhizine (2-20 %). L'extrait de réglisse contient environ 4-25 % de glycyrrhizine [25,30]. La teneur en saponosides triterpéniques, dont la glycyrrhizine, varie de manière significative selon des facteurs génétiques, environnementaux (dont la zone géographique), la récolte et la transformation de la réglisse [7,21]. En outre, les produits à base de glycyrrhizine et leurs formes sont nombreux et différents (plante, extrait, glycyrrhizine purifiée, formes solides ou liquides). Il est donc difficile de connaître la concentration en glycyrrhizine des produits commercialisés. Le **tableau 1** présente les concentrations qui ont été rapportées.

Cette grande variabilité de concentrations en glycyrrhizine rend difficile la détermination d'une dose journalière admissible (DJA) de réglisse et/ou de glycyrrhizine. D'autre part, la faible fiabilité de la biodisponibilité orale de la glycyrrhizine, l'allongement de sa demi-vie en raison d'un cycle entéro-hépatique, et la variabilité de la réponse complexifient la détermination d'une relation dose-effet et donc d'une valeur toxique de référence [1].

En 2003, le Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne a conclu que, bien que les informations toxicologiques relatives à la glycyrrhizine ne permettent pas de déterminer une DJA, la limite supérieure pour une ingestion régulière de 100 mg/j offre un niveau de protection suffisant pour la majorité de la population [46]. D'ailleurs le Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (JECFA) a conclu qu'une consommation de 100 mg/j n'est pas susceptible d'entraîner des effets indésirables chez la majorité des adultes [47].

Sur la base d'études sur les rongeurs avec consommation chronique, la dose sans effet toxique (*No Observable Adverse Effect Level*, NOAEL) de la glycyrrhizine purifiée serait comprise entre 15 et 229 mg/kg/jour. En appliquant des facteurs d'incertitude pour les différences intra et inter-espèces, la DJA de la glycyrrhizine serait comprise entre 0,015 et 0,229 mg/kg/jour [21], soit au maximum 15 mg pour un adulte pesant environ 70 kg. D'ailleurs, une

dose quotidienne régulière de 100 mg/jour a été établie comme seuil à partir duquel les effets indésirables ont été observés (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) et, en appliquant un facteur d'incertitude de 10, une ingestion journalière de 10 mg d'AG serait la DJA chez un adulte en bonne santé [25]. La consommation quotidienne moyenne de glycyrrhizine a été estimée à 1-10 mg dans plusieurs pays mais avec de grandes variations et des consommations parfois de l'ordre du gramme [14].

Dans l'Union européenne, la glycyrrhizine figure sur la liste des substances aromatisantes. Le règlement n°1169/2011 impose des mentions d'étiquetage particulières. La mention « contient de la réglisse » doit être ajoutée pour les confiseries ou boissons contenant de la glycyrrhizine à une concentration supérieure à 100 mg/kg ou 10 mg/l, sauf si le terme « réglisse » figure déjà dans la liste des ingrédients ou dans la dénomination de la denrée alimentaire. La mention « contient de la réglisse – les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive » doit être ajoutée pour les confiseries à des concentrations supérieures à 4 mg/g et pour les boissons à des concentrations supérieures à 50 mg/l (ou 300 mg/l pour les boissons contenant plus de 1,2 % en volume d'alcool) [48]. Pour les compléments alimentaires en France, la portion journalière recommandée de produits à base réglisse ne doit pas conduire à une ingestion de glycyrrhizine supérieure à 100 mg et l'étiquetage doit comporter un avertissement (« ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical ») et un avertissement déconseillant l'emploi chez les enfants [49].

## **AUTRES RISQUES LIES A LA CONSOMMATION DE REGLISSE PAR VOIE ORALE**

*Autres effets pharmacologiques* – Outre les effets suscités, l'AG augmente la concentration plasmatique des glucocorticoïdes par inhibition de leur métabolisme [50]. Il présente également des propriétés antithrombotiques par inhibition du facteur Xa et de la thrombine. La glycyrrhizine est le principal constituant de la réglisse et explique à elle seule la majeure partie des effets pharmacologiques de la réglisse. Mais d'autres constituants présentent une activité pharmacologique documentée. L'isoliquiritigénine inhibe l'aldose réductase, qui réduit le glucose en sorbitol[1]. Il existe aussi une activation de la glycoprotéine P et des effets sur les enzymes du cytochrome P450 sont documentées mais imparfaitement élucidés. Le CYP3A4 semble induit par l'AG, mais la liquiritigénine est un puissant inhibiteur. Ainsi, la

réglisse doit être utilisée avec prudence en cas de prise concomitante de médicaments interagissant avec le CYP3A. Plusieurs enzymes de la famille des CYP2C sont inhibées par certains composés de la réglisse. Par exemple, le CYP2C9 est inhibé par l'AG et la glabridine, la réglisse peut donc potentialiser les effets des AVK. Les CYP1A2 et 2B6 sont inhibées [1,20,24].

**Exposition aux mycotoxines** - Comme pour de nombreux produits à base de plantes, la consommation chronique de réglisse expose au risque d'exposition aux mycotoxines. En effet, les racines peuvent être infectées par des champignons toxigènes après leur récolte [51]. Les aflatoxines, produites par certaines espèces de champignons du genre *Aspergillus*, sont cancérigènes et génotoxiques. L'ochratoxine A, métabolite secondaire de plusieurs espèces de champignons des genres *Aspergillus* et *Penicillium*, est potentiellement cancérigène pour l'homme (groupe 2B du CIRC) avec des propriétés néphrotoxiques [52].

## PRISE EN CHARGE

La profondeur de l'hypokaliémie et son éventuel retentissement notamment cardiaque, ainsi que le niveau de l'HTA, guident le degré d'urgence et le lieu de la prise en charge initiale, allant de l'ambulatorio à l'unité de soins intensifs.

La principale mesure consiste au sevrage en réglisse. L'HTA, la rétention hydrosodée et l'hypokaliémie sont réversibles à l'arrêt de la consommation de réglisse. Toutefois, en raison d'un cycle entéro-hépatique, la demi-vie de la glycyrrhizine est longue. Après arrêt de la consommation de réglisse, l'inhibition de l'activité de la 11 $\beta$ -HSD2 persiste environ 2 semaines. La normalisation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone nécessite au moins 2 mois, généralement moins de 4 mois mais pouvant aller jusqu'à 6 mois [11,28,30,31]. En cas d'hypokaliémie profonde, une supplémentation en potassium ou un traitement par diurétique épargneur de potassium (spironolactone, éplérénone) peut être utile temporairement, notamment à la phase initiale, afin de corriger la kaliémie et en particulier en cas de complication grave. En cas d'HTA sévère, le recours temporaire à d'autres antihypertenseurs est parfois nécessaire [1,30,31].

## PREVENTION

Afin de prévenir la survenue d'effets indésirables, il convient de consommer la réglisse avec modération, idéalement avec une dose journalière de glycyrrhizine ne dépassant pas 10 mg et de façon intermittente (périodes sans consommation) [9]. Les patients souffrant d'HTA et/ou de cardiopathie, et ceux observant un traitement hypokaliémiant ou par AVK, devraient être informés de la contre-indication à la consommation de réglisse en raison du risque de survenue de complications graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital [10,14,31]. Toutefois, il existe des extraits de réglisse déglycyrrhizinés (DGL ; quantité de glycyrrhizine inférieure à 1 %), en particulier dans certains médicaments et compléments alimentaires, permettant d'éviter les risques liés à l'exposition à la glycyrrhizine [30].

## CONCLUSION

La consommation alimentaire de réglisse expose à des effets indésirables et principalement au pseudo-hyperaldostéronisme par inhibition de la 11 $\beta$ -HSD2 rénale, en particulier lors de consommation chronique à doses élevées. L'HTA et l'hypokaliémie peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital. Les mécanismes de toxicité sont lentement réversibles à l'arrêt de l'exposition. En raison d'une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, il est difficile d'établir une DJA.

## REFERENCES

- [1] Sharifi-Rad J, Quispe C, Herrera-Bravo J, Belén LH, Kaur R, Kregiel D, et al. Glycyrrhiza Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological and Health-Promoting Abilities. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:7571132.
- [2] Wahab S, Annadurai S, Abullais SS, Das G, Ahmad W, Ahmad MF, et al. Glycyrrhiza glabra (Licorice): A Comprehensive Review on Its Phytochemistry, Biological Activities, Clinical Evidence and Toxicology. *Plants* 2021;10:2751.
- [3] Batiha GE-S, Beshbishy AM, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Devkota HP. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of Glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). *Biomol* 2020;10:352.

- [4] Charles DJ. *Antioxidant Properties of Spices, Herbs and Other Sources*. New York: Springer; 2013.
- [5] Cheng M, Zhang J, Yang L, Shen S, Li P, Yao S, et al. Recent advances in chemical analysis of licorice (Gan-Cao). *Fitoterapia* 2020;149:104803.
- [6] Zhang Q, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice). *J Chromatogr A* 2009;1216:1954–69.
- [7] Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res* 2018;32:2323–39.
- [8] Kristanc L, Kreft S. European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects. *Food Chem Toxicol* 2016;92:150–64.
- [9] Kwon Y-J, Son D-H, Chung T-H, Lee Y-J. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *J Med Food* 2020;23:12–20.
- [10] Deutch MR, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System. *Foods* 2019;8:495.
- [11] Sabbadin C, Bordin L, Donà G, Manso J, Avruscio G, Armanini D. Licorice: From Pseudohyperaldosteronism to Therapeutic Uses. *Front Endocrinol* 2019;10:484.
- [12] Edwards CRW. Lessons from Licorice. *New Engl J Medicine* 1991;325:1242–3.
- [13] Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the Cortisol-Cortisone Shuttle. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003;88:2384–92.
- [14] Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017;31:699–707.
- [15] Bedock B, Janin-Mercier A, Jouve P, Lamaison D, Meyrieux J, Chipponi PN, et al. Intoxication mortelle par le pastis sans alcool. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985;4:374–7.
- [16] Nisse P, Fichet D, Humbert L, Lhermitte M, Mathieu-Nolf M. Intoxication mortelle aux blackoïds au cours d'un sevrage tabagique. *Therapie* 2005;60:597–8.
- [17] Lorenzo CD, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, Nascimento EDS, Santos AD, et al. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Brit J Clin Pharmacol* 2015;79:578–92.
- [18] Lüde S, Vecchio S, Sinno-Tellier S, Dopter A, Mustonen H, Vucinic S, et al. Adverse Effects of Plant Food Supplements and Plants Consumed as Food: Results from the Poisons Centres-Based PlantLIBRA Study. *Phytother Res* 2016;30:988–96.

- [19] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). 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. *Efsa J* 2015;13:3971.
- [20] Bell RF, Moreira VM, Kalso EA, Yli-Kauhaluoma J. Licorice for pain? *Ther Adv Psychopharmacol* 2021;11:20451253211024870.
- [21] Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharm* 2006;46:167–92.
- [22] Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Mélanges pour tisanes pour préparations officinales. *Pharmacopée Française* 2013. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/23/melange-pour-tisanes-pour-preparations-officinales.pdf>. Accès au site le 07/02/2023.
- [23] European Medicines Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph 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/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix-first-version_en.pdf). Accès au site le 07/02/2023.
- [24] Lim TK. *Glycyrrhiza glabra*. *Edible Medicinal Non-Medicinal Plants* 2015:354–457.
- [25] Størmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in licorice—Evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol* 1993;31:303–12.
- [26] Yoshino T, Shimada S, Homma M, Makino T, Mimura M, Watanabe K. Clinical Risk Factors of Licorice-Induced Pseudoaldosteronism Based on Glycyrrhizin-Metabolite Concentrations: A Narrative Review. *Front Nutr* 2021;8:719197.
- [27] Farese RV, Biglieri EG, Shackleton CHL, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-Induced Hypermineralocorticoidism. *New Engl J Medicine* 1991;325:1223–7.
- [28] Michaux L, Lefebvre Ch, Coche E. Des effets pervers d’une habitude apparemment anodine. *Revue Med Interne* 1993;14:121–2.
- [29] Stewart P. Tissue-specific Cushing’s syndrome, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 2003;149:163–8.
- [30] Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metabolism* 2012;3:125–38.
- [31] Omar HR. The cardiovascular complications of licorice. *Cardiovasc Endocrinol* 2013;2:46–9.
- [32] Gennari FJ. Hypokalemia. *New Engl J Medicine* 1998;339:451–8.

- [33] Hassaoui N, Olaru A, Lekoubou A, Vieillard A, Gouttard M, Philippeau F. Un cas d'encéphalopathie hypertensive induite par une surconsommation de réglisse. *Rev Neurol* 2013;169:A84–5.
- [34] Benomar S, Ismaili N, Koufane J, Senouci K, Hassam B. Érythème pigmenté fixe induit par de la réglisse. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:121–3.
- [35] Frey FJ, Ferrari P. Pastis and hypertension—what is the molecular basis? *Nephrol Dial Transpl* 2000;15:1512–4.
- [36] Michielsen CCJR, Almanza-Aguilera E, Brouwer-Brolsma EM, Urpi-Sarda M, Afman LA. Biomarkers of food intake for cocoa and liquorice (products): a systematic review. *Genes Nutr* 2018;13:22.
- [37] Makino T, Okajima K, Uebayashi R, Ohtake N, Inoue K, Mizukami H. 3-Monoglucuronyl-Glycyrrhretinic Acid Is a Substrate of Organic Anion Transporters Expressed in Tubular Epithelial Cells and Plays Important Roles in Licorice-Induced Pseudoaldosteronism by Inhibiting 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 2. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342:297–304.
- [38] Palermo M, Shackleton CHL, Mantero F, Stewart PM. Urinary free cortisone and the assessment of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clin Endocrinol* 1996;45:605–11.
- [39] Violin A, Biering V, Renaud C, Gandriaux E, Graveline N, Masson D, et al. Mise en évidence par LC-MS/MS du pseudoaldostéronisme par intoxication à la glycyrrhizine. *Ann Endocrinol* 2022;83:298.
- [40] Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). Hypertensions artérielles d'origine médicamenteuse ou toxique. <https://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/12/Fiche-Tcehnique-HTA-dorigine-toxique-et-medicamenteuse-Déc.-2015.pdf>. Accès au site le 03/09/2022.
- [41] Amar L, Baguet JP, Bardet S, Chaffanjon P, Chamontin B, Douillard C, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol* 2016;77:179–86.
- [42] Douillard C, Houillier P, Nussberger J, Girerd X. SFE/SFHTA/AFCE Consensus on Primary Aldosteronism, part 2: First diagnostic steps. *Ann Endocrinol* 2016;77:192–201.
- [43] Beck KR, Odermatt A. Antifungal therapy with azoles and the syndrome of acquired mineralocorticoid excess. *Mol Cell Endocrinol* 2021;524:111168.
- [44] Mumford E, Unwin RJ, Walsh SB. Liquorice, Liddle, Bartter or Gitelman—how to differentiate? *Nephrol Dial Transpl* 2018;34:38–9.
- [45] Miller LG. Herbal Medicinals: Selected Clinical Considerations Focusing on Known or Potential Drug-Herb Interactions. *Arch Intern Med* 1998;158:2200–11.

[46] European Commission. Health and consumer protection directorate-general. Opinion of the Scientific Committee on Food on Glycyrrhizinic acid and its Ammonium Salt (opinion expressed on 4 April 2003). SCF/CS/ADD/EDUL/225 Final. [https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com\\_scf\\_out186\\_en.pdf](https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com_scf_out186_en.pdf). Accès le 07/02/2023.

[47] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2003 : Rome, Italy), World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. Evaluation of certain food additives and contaminants : sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization; 2004.

[48] Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) no 608/2004 de la Commission. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32011R1169>. Accès au site le 07/02/2023.

[49] 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. JORF N°0163 du 17 Juillet 2014. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000029255049>. Accès au site le 07/02/2023.

[50] Başaran N, Pashlı D, Başaran AA. Unpredictable adverse effects of herbal products. Food Chem Toxicol 2022;159:112762.

[51] Altyn I, Twarużek M. Mycotoxin Contamination Concerns of Herbs and Medicinal Plants. Toxins 2020;12:182.

[52] Herrera M, Herrera A, Ariño A. Estimation of dietary intake of ochratoxin A from liquorice confectionery. Food Chem Toxicol 2009;47:2002–6.

[53] Payen C. Intoxication par la glycyrrhizine. VIGItox 2009;39:1–2.

## TABLEAUX

**Tableau 1 :** Concentrations en glycyrrhizine rapportées dans certains produits alimentaires (d'après [46,53]).

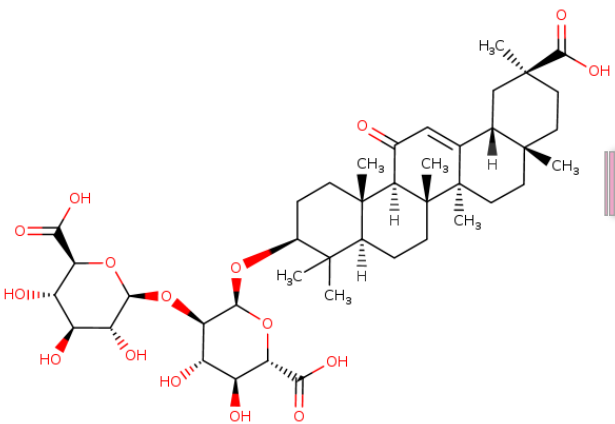
Classe	Produit	Concentration en glycyrrhizine
Boissons	Antésite avec réglisse	23000 mg/l
	Pastis sans alcool	57 – 1270 mg/l
	Sirop de réglisse	411 mg/l
	Pastis avec alcool	70 – 200 mg/l
Phytothérapie	Tisanes	2 – 450 mg/l
Confiseries	Extrait de réglisse pur	18 – 28 mg/g
	Confiserie avec réglisse	0,29 – 7,9 mg/g

## FIGURES

**Figure 1 :** Hydrolyse de la glycyrrhizine par les  $\beta$ -glucuronidases bactériennes intestinales.

**Figure 2 :** Mécanismes de toxicité de la glycyrrhizine au niveau des cellules épithéliales des tubules rénaux. L'acide 3 $\beta$ -monoglucuronyl-18 $\beta$ -glycyrrhétinique (A3MG) pénètre la cellule via les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3 situés au niveau de la membrane basolatérale, inhibe la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ -HSD2) et donc la transformation du cortisol en cortisone ; le récepteur des minéralocorticoïdes est alors excessivement stimulé par le cortisol ; après translocation du complexe cortisol-récepteur dans le noyau cellulaire, l'expression des gènes codant pour la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase et le canal épithélial à sodium est activée, avec rétention hydrosodée et fuite urinaire de potassium conduisant à l'hypokaliémie.

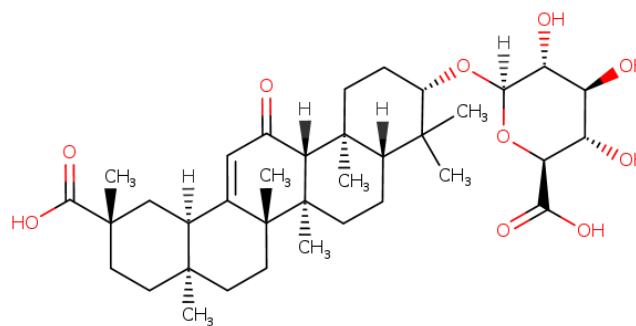
**glycyrrhizine**  
acide 18-β-glycyrrhizique  
(C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>O<sub>16</sub>)



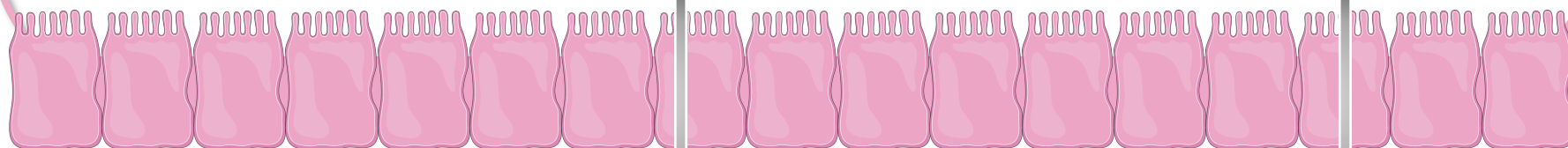
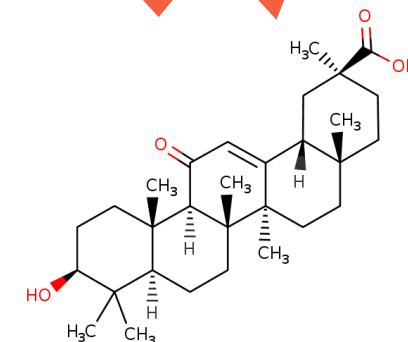
**β-glucuronidases  
bactériennes**



**acide 3-monoglucuronyl-glycyrrhétinique (A3MG)**  
(C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>O<sub>10</sub>)



**acide glycyrrhétinique (AG)**  
acide 18-β-glycyrrhétinique  
(C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>)



Pôle apical

Pôle basolatéral

