

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

Recensement des observations d'intoxication concernant les produits de la gamme Herbalife

Rapport effectué à la demande de l'Afssaps

Février 2009

Rapporteur : Jocelyne Arditti - CAPTV de Marseille
Tél. : 04 91 75 25 25 ; mél : jocelyne.arditti@ap-hm.fr

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les Centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

Groupe de travail Médicaments : le 18/12/2008

Cellule opérationnelle : le 23/02/2009

Diffusion

DGS, CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV, Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA.

Sommaire

Contexte	4
Méthode	4
Résultats	5
Discussion	6
Conclusion	9
Références.....	10
Annexes.....	11

Contexte

Un communiqué de presse a été diffusé en 2008 par l'Agence Espagnole du Médicament, informant les professionnels de santé et le grand public du risque de survenue d'atteinte hépatique liée à la consommation de produits de la gamme Herbalife.

Les produits de la gamme Herbalife sont nombreux et leur composition est variable d'un produit à l'autre ; dans la plupart des cas, la composition exacte des produits disponibles est mal ou non renseignée (voir site Internet Herbalife et annexe 1). Dans ces conditions, il ne peut être exclu de trouver des compositions différentes pour les produits d'un même lot (problème de stabilité de la composition). Ces produits sont accessibles par le consommateur directement à partir d'Internet, ou par le biais d'une vente de proche en proche, de type pyramidal, les vendeurs étant fréquemment eux-mêmes des consommateurs.

En France, 15 observations ont été notifiées dans les centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) chez des patients ayant consommé des produits de la gamme Herbalife, dont 7 cas d'effets indésirables hépatiques ; la responsabilité du produit l'Herbalife a été retenue dans 1 seul cas.

Le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) a été sollicité par l'Afssaps (voir saisine, annexe 2) afin de recenser les cas d'exposition concernant les produits de la gamme Herbalife enregistrés dans le système commun d'information des centres antipoison et de toxicovigilance (SICAP) ou, le cas échéant, dans des bases locales de cas.

Méthode

Une interrogation de la Base nationale des produits et composition (BNPC) du SICAP a été effectuée. Les produits de la gamme Herbalife n'y sont répertoriés que sous la forme de 2 dénominations :

- HERBALIFE THERMOJETICS boisson instantanée thé et herbe ;
- HERBALIFE THERMOJETICS produit diététique.

Compte tenu du nombre important des produits de la gamme Herbalife (annexe 1), il est très vraisemblable que ces 2 dénominations regroupent plusieurs autres produits, sans distinction possible entre eux. De ce fait, l'appellation « produit de la gamme Herbalife » (PG Herbalife) a été utilisée dans la suite de cette étude.

La Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du SICAP a été interrogée pour recenser les dossiers dans lesquels est impliquée l'une des 2 dénominations ci-dessus. Les dossiers des CAPTV sont recensés dans cette base depuis 1999 pour les premiers CAPTV ; les CAPTV alimentant la base et l'antériorité de leurs données sont présentés en annexe 3.

Cette interrogation a été complétée par les dossiers du CAPTV de Lille, non inclus à ce jour dans le SICAP.

L'analyse porte sur les cas avec exposition enregistrés durant la période 2000-2008.

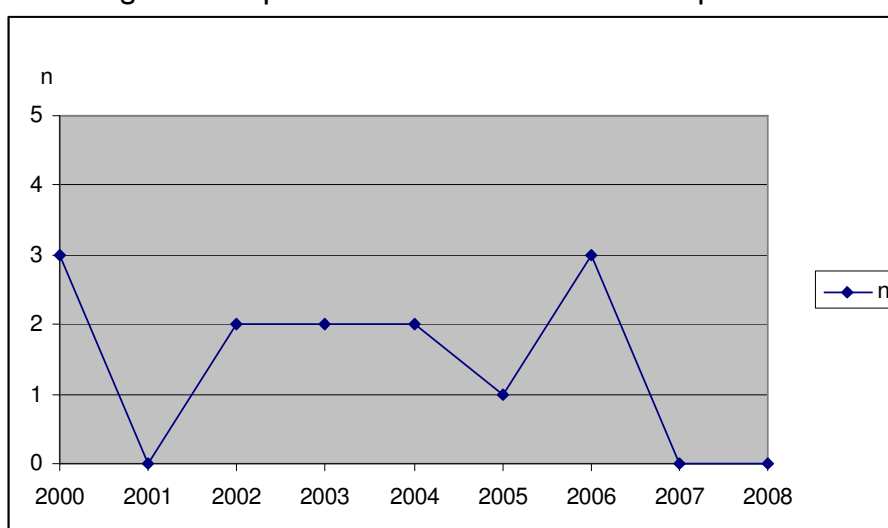
Résultats

Les dix centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV) ont participé à l'étude.

De 2000 à 2008, 28 dossiers concernant les produits de la gamme Herbalife ont été recensés, Quinze (15) sont des demandes de renseignements ; 13 sont des observations avec exposition (3 enfants, 10 adultes). Dix sont symptomatiques.

Les 13 dossiers avec exposition vont être détaillés. Ils proviennent de 6 centres antipoison : Angers (2), Lille (1), Lyon (6), Nancy (2), Strasbourg (1), Toulouse (1) et semblent uniformément répartis selon les années (figure 1).

Figure 1 : Répartition annuelle des cas avec expositions



Exposition chez l'enfant

Dans les 3 cas, il s'agit d'une exposition accidentelle après déconditionnement d'un produit de la gamme Herbalife qui n'a pas été suivie de signe clinique (tableau 1).

Tableau 1 : Expositions accidentelles de l'enfant

Sexe	Age	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
F	5 ans	0	Ingestion d'une petite quantité d'un PG Herbalife. (déconditionnement du produit dans une bouteille d'eau minérale laissée dans le jardin).
M	6 ans	0	Ingestion de 100 mL d'un PG Herbalife (verre de produit préparé sur la table).
F	5 mois	0	Consommation d'un biberon préparé avec un PG Herbalife dilué. Aucun symptôme constaté après 30 minutes d'exposition. Evolution inconnue.

Exposition chez l'adulte

Les 10 cas d'exposition sont symptomatiques (tableau 2).

Tableau 2 : Expositions de l'adulte

Sexe	Age	Signes cliniques	Commentaires
F	21	Agitation	Consommation chronique d'un PG Herbalife. Evolution inconnue car patiente perdue de vue.
F	40	Euphorie Excitation	Devant les symptômes présentés, la patiente contacte la CAP-TV pour une demande d'analyse du PG Herbalife qu'elle consomme (est persuadée que le produit contient une substance "dopante").
F	67	Agitation, angoisse Tremblement des extrémités	Consommation d'un PG Herbalife en grande quantité pour maigrir.
F	65	Etat de malaise	Consommation pendant 1 semaine de 10 cp par jour d'un PG Herbalife pour maigrir (poids : 110 kg). Conseils de consultation médicale mais évolution inconnue.
F	21	Asthénie, douleur abdominale sous épigastrique, nausées, vomissements	Consommation d'1 litre d'un PG Herbalife en plusieurs heures. Consultation aux Urgences mais évolution inconnue.
F	29	Tachycardie ECG pathologique	Consommation d'un PG Herbalife pour maigrir depuis 1 mois et demi.
F	65	Paresthésies, érythème mains et pieds	Consommation d'un PG Herbalife pendant 10 jours pour maigrir. Conseils d'arrêt de la consommation et consultation médicale mais évolution inconnue.
F	53	Eruption cutanée Douleurs gastriques	Consommation d'un PG Herbalife depuis 5 mois (vendu par sa voisine). Eruption cutanée depuis 1 semaine et douleurs gastriques depuis 3 semaines. Evolution inconnue (patiente perdue de vue).
F*	65	Bilan biologique hépatique perturbé	Consommation d'un PG Herbalife pour maigrir et d'un complexe multivitaminique Herbalife. Bilan hépatique : ASAT/ALAT = 128/132 ; Gamma GT = 220 (sans alcoolisme). Bilan hépatique normalisé 1 semaine après arrêt de la consommation des 2 produits. Contrôle à 1 an : bilan hépatique normal.
F	40	Agitation Euphorie	Amélioration des symptômes après arrêt d'un PG Herbalife.

*Dans cette observation, chez une femme de 65 ans, sans antécédent, consommant un produit de la gamme Herbalife depuis 18 mois, le bilan biologique hépatique perturbé (hypertransaminasémie comprise entre 3 et 4 N) s'est normalisé une semaine après l'arrêt de la consommation des produits Herbalife. Aucune précision supplémentaire n'a pu être apportée malgré une demande d'information sur les produits consommés et sur les explorations complémentaires ; ceci n'a pas permis d'évoquer de diagnostic nosologique et étiologique. L'imputabilité était possible.

Discussion

L'imputabilité n'a pas pu être déterminée pour l'ensemble des observations compte tenu de la méconnaissance de la dénomination exacte du produit en cause.

Les compléments alimentaires, définis par le décret 2006/352 [1], sont généralement considérés comme naturels et sans danger. Dans la plupart des pays, ils ne font l'objet d'aucun contrôle ; en particulier, il n'existe pas de filière organisée de remontée d'effets indésirables. L'investigation de ces effets indésirables est rendue difficile du fait :

- de la méconnaissance de la dénomination précise des préparations en cause. Dans le cas d'Herbalife, une soixantaine de préparations destinées à la voie orale a été relevée un jour donné sur le site français d'Herbalife (voir annexe 1). Ce relevé ne préjuge en rien de l'évolutivité de la gamme dans le temps, ni de la stabilité de la composition (annoncée et effective) des préparations quand elle est connue ;
- de la multiplicité des produits, voire de médicaments (certains à potentiel hépatotoxique : thé vert par exemple [2], paracétamol...) consommés de manière concomitante ;
- de la difficulté d'évaluation des doses, notamment lors de régimes déviés ;
- de la méconnaissance du nombre de consommateurs dans l'évaluation de l'importance d'un phénomène.

Les produits de la gamme Herbalife avaient déjà fait l'objet d'un rapport des centres antipoison en 1994 : un risque d'atteinte thyroïdienne avait été suspecté et éliminé [3], et 3 cas d'hépatite avaient déjà été notés (voir annexe 4).

Aujourd'hui, c'est le risque d'apparition d'une atteinte hépatique qui a motivé ce travail : un seul cas a été identifié, peu documenté, dans cette courte série.

La recherche bibliographique a permis d'identifier des cas signalés dans 4 pays par 6 publications. Elles sont résumées ci-après.

▪ Après l'apparition en 2004 à Jérusalem de 4 cas d'atteinte aiguë inexplicée du foie, l'interrogation de 23 hôpitaux israéliens a permis d'identifier en 2 ans 6 autres cas, auxquels ont été adjoints 2 cas de notifications spontanées [4]. Au total, 12 patients (11 femmes) avaient consommé depuis au moins 3 mois (12 mois en moyenne) de 6 à 17 produits de la gamme Herbalife (médiane 7), à la dose recommandée pour 11 des patients. Les motivations étaient la perte de poids (9) et l'accroissement du bien-être (3). Sept avaient des antécédents (en particulier pour 4 d'entre eux : hyperlipidémie et IMC augmenté (2), hépatite B, cirrhose biliaire primitive). Onze ont présenté une hépatite cytolytique (l'atteinte hépatique était mixte pour la dernière patiente), sévère pour 3 d'entre eux, fulminante pour 2 autres ; 1 patient a été transplanté, puis est décédé (celui porteur d'un antécédent d'hépatite B). Les onze autres patients ont guéri, sans complication (suivi de 2 ans) pour ceux qui n'ont pas repris d'Herbalife. Trois sujets ont repris d'eux-mêmes de l'Herbalife après normalisation des enzymes (l'un 2 fois) et ont présenté à nouveau une cytolyse hépatique. A partir de ces 12 cas bien documentés, l'imputabilité était jugée certaine dans 3 cas (ré-administration positive), probable dans 6 cas et possible dans 3 cas.

▪ En Suisse, c'est à la suite de l'observation par la même équipe de 2 cas d'hépatite fulminante, reliés à la consommation de produits de la gamme Herbalife qu'une étude rétrospective par questionnaire a été conduite à partir d'hôpitaux et de la base de données de pharmacovigilance suisse sur la période 1998-2004 [5]. Après exclusion d'une pathologie hépatique ou d'une prise d'un médicament potentiellement hépatotoxique concomitantes, 10 cas ont été retenus. Parmi ces 10 patients (7 femmes), 3 avaient un antécédent révolu d'hépatite A et B, d'hépatite E ou consommait de l'alcool (50 g/j), 4 prenaient des médicaments. Les symptômes étaient apparus dans un délai de 15 jours à 12 ans (médiane 5 mois) après le début de la consommation de 3 à 13 produits de la gamme Herbalife (médiane 4,5) aux doses recommandées par le fabricant. Sept patients ont présenté une hépatite et ont guéri ; un cas d'hépatite fulminante a nécessité une transplantation ; deux sujets ont repris d'eux même de l'Herbalife après normalisation enzymatique et ont présenté une récurrence. Ces

10 cas bien documentés avaient une imputabilité jugée certaine (2 cas avec ré-administration positive), probable (7) ou possible (1).

- En Espagne, 4 cas ont été rapportés en 2005 et en 2006 (2 cas d'hépatite cholestatique et 2 cas avec élévation enzymatique) dans le même service hospitalier de la région des Asturies, après la consommation de produits Herbalife pendant une durée de 1 mois à 3 ans [6,7]. L'arrêt de la consommation s'est traduit par la guérison dans 3 cas. Chez le 4^e patient, la poursuite de la consommation a été associée à l'apparition d'une hépatite chronique. D'après les auteurs, la survenue de 2 cas chez des jumelles et la découverte d'une maladie auto-immune dans un 3^e soutiennent l'hypothèse d'un déterminant immunologique. Ils notent aussi la possibilité de l'implication du thé vert (*Camellia sinensis*), à la fois présent d'après eux dans certains produits de la gamme Herbalife et impliqué dans des cas d'hépatite (9 cas ont été rapportés en France [8]), comme de la responsabilité de l'*Aloe vera* qui partagerait ces mêmes caractéristiques [6].

- Une publication argentine [9] rapporte le cas d'une femme de 63 ans aux antécédents de cancer du sein, ne prenant ni médicaments, ni alcool, ni drogues, ayant présenté une hépatite cholestatique alors qu'elle consommait 3 produits Herbalife depuis 10 semaines (amaigrissement de 9 Kg depuis). Le bilan était normal pour les marqueurs viraux, les anticorps anti-tissus, la céruléoplasmine, le cuivre, l'alpha-1-antitrypsine, la ferritine et la transferrine. L'échographie était normale. La biopsie a montré des lésions d'hépatite aiguë, sans fibrose, compatible avec une étiologie toxique. La clinique s'est améliorée en 4 jours après l'arrêt des produits Herbalife, et la biologie s'est normalisée en 21 semaines.

- En Suisse encore, 2 autres cas bien documentés ont été rapportés en 2009 [10].

- Un homme de 78 ans, traité par irbesartan, hydrochlorothiazide, carvedilol, zolpidem et oméprazole, a présenté une hépatite cholestatique avec signe de cirrhose à l'histologie après la consommation de produit Herbalife durant 3 ans. Le bilan était négatif pour les marqueurs viraux, la transferrine, le fer sérique, la ferritine, la céruléoplasmine, l'alpha-1-foetoprotéine. La présence d'anticorps anti-noyaux (1/1280) et anti-muscles lisses (1/320) a été notée, le reste du bilan immunitaire étant normal. Un scanner a permis de vérifier l'intégrité des voies biliaires. L'arrêt de la consommation du produit Herbalife s'est accompagné de la régression de la biologie en une semaine (une récurrence hors exposition a été notée à la 8^e semaine, nécessitant une corticothérapie).

- Une femme de 50 ans, opérée d'une cholécystectomie 10 ans auparavant, femme d'un vendeur de produits Herbalife, ayant consommé 7 produits Herbalife différents depuis plus d'un an, a présenté une hépatite cholestatique avec signe de fibrose biliaire à l'histologie. Le bilan était négatif pour les marqueurs viraux (IgG anti HVA+), la transferrine, la ferritine, la céruléoplasmine. Les anticorps anti-noyaux sont légèrement positifs (1/160), le reste du bilan immunitaire étant normal. Six mois après l'arrêt de la consommation des produits Herbalife, des symptômes persistent, les ASAT/ALAT sont normalisées mais pas la bilirubine.

Du complément de bilan réalisé, il faut noter un screening toxicologique négatif sur les produits Herbalife qui avaient été consommés (extraction méthanol, chromatographie gazeuse, spectrométrie de masse avec et sans dérivation ; recherche spécifique de métaux et de pesticides), une exploration immunologique négative (test cellulaire, test épicutané) et la croissance dans 4 des produits consommés sur 7 de *Bacillus subtilis* (bactérie en forme de bâtonnets, Gram +, ubiquitaire, considérée comme non pathogène). Il est vraisemblable que la découverte de cette bactérie est liée à la recherche de *Bacillus cereus*, connue pour être responsable d'hépatite fulminante [11]. Un test réalisé à partir d'une préparation à base de *Bacillus subtilis* sur une lignée d'hépatocytes dérivée d'un hépatocarcinome a montré une élévation dans le milieu de la LDH. Les auteurs discutent ainsi l'éventuel rôle de cette bactérie, tout comme celui d'une auto immunisation.

Ainsi, parmi une trentaine de cas rapportés dans 4 pays reliant la prise de produits Herbalife et la survenue d'une atteinte hépatique, deux patients ont présenté une hépatite fulminante et ont été transplantés ; l'un d'entre eux est décédé. Dans la plupart des autres cas, une guérison a été obtenue lors de l'arrêt de l'exposition au produit Herbalife. Dans de rares cas, les symptômes ont récidivé à la reprise de l'exposition. Dans une unique publication, une contamination par un xénobiotique et une hypersensibilité ont été explorées et éliminées ; l'hypothèse suggérée d'une contamination bactérienne apparaît plus discutable.

Deux éditoriaux [12,13] ont accompagné la parution des articles dans le *Journal of Hepatology* [4,5,10]. Ces éditoriaux reprennent et complètent les préoccupations des différents auteurs liées à l'utilisation importante et non encadrée de compléments alimentaires, le lien de cette utilisation avec l'apparition d'atteintes hépatiques, plus particulièrement dans le cas d'Herbalife.

Ainsi, en matière de compléments alimentaires sont rappelés :

- l'importance croissante de leur utilisation, sans avis de professionnels de santé ;
- la fausse croyance d'innocuité concernant des produits réputés naturels ;
- l'absence de réglementation concernant ces produits consommés comme des produits alimentaires, alors que des propriétés et des effets sur le long terme sont allégués sans preuve d'efficacité, et qu'à la différence des médicaments et produits de santé revendiquant une efficacité, aucune étude de sécurité n'est requise, aucun système de remontée d'effets adverses n'existe ;
- la composition de ces produits, qui est, le plus souvent, insuffisamment caractérisée et/ou indisponible (étiquetage), qui peut varier selon les lots ou les filières géographiques de distribution, ce qui rend toute évaluation et imputation d'effet impossible ;
- l'absence de prise en compte par les professionnels de santé eux-mêmes des risques liés à la consommation de tels produits, en les négligeant lors de l'enquête sur l'étiologie d'un effet [13].

Le lien entre la prise de complément alimentaire et une atteinte hépatique a déjà été montré pour un ensemble de plantes : kava kava, *Aloe vera*, thé vert (*Camellia sinensis*). La présence de / une contamination par des plantes hépatotoxiques (*Plantago ovatal* / *Emblica officinalis*) serait à rechercher [12]. En l'absence de biomarqueurs spécifiques, le rôle d'un toxique dans une atteinte hépatique doit être envisagé chaque fois qu'il n'y a aucune autre étiologie évidente à cette atteinte que l'exposition chronologiquement concordante au toxique [13].

En ce qui concerne Herbalife :

- le faible nombre de cas rapportés dans 4 pays alors que les produits sont distribués dans plus de 60 pays interroge ; ce regroupement sur une courte période pourrait soulever l'hypothèse de lots corrompus, ou n'être lié qu'au hasard, indépendamment de la prise d'Herbalife [12] ;
- la présentation biologique et histologique de l'hépatite différente dans les 2 principales séries interroge aussi [12] ; l'agent responsable de l'atteinte hépatique n'est pas identifié. Les patients prenaient entre 1 et 17 produits différents de la gamme Herbalife, ce qui rend l'identification du principe toxique difficile voire impossible alors que le fabricant ne fournit pas les compositions de ses différents produits. La recherche d'une contamination lors du processus de fabrication (bactéries, pesticides, métaux) ou d'un composé toxique n'a été réalisée que dans une seule publication ;
- la relation causale semble probable, sans que l'agent et le mécanisme ne soit connu [13].

Conclusion

En France, de 2000 à 2008 les CAP-TV ont recensé 13 cas d'exposition par un produit de la gamme Herbalife. Dans un cas, le bilan biologique hépatique était discrètement perturbé et s'est normalisé une semaine après l'arrêt de la consommation ; le lien causal entre l'exposition et la maladie

hépatique n'était que « possible », les principaux diagnostics différentiels n'ayant pas été éliminés. Parallèlement, les CRPV ont enregistré 7 cas d'atteinte hépatique après une exposition à un produit de la gamme Herbalife dont la responsabilité n'a été retenue qu'une fois.

Dans 4 autres pays, une trentaine d'observations ont été publiés (dont 2 cas avec hépatite fulminante).

La présence de cas d'atteinte hépatique apparus à la suite de la consommation de produits de la gamme Herbalife, certains bien documentés, avec une imputabilité certaine, milite en faveur de la responsabilité de ces produits. D'autres arguments militent contre cette responsabilité : absence d'identification du composant critique) et faible nombre de cas, au regard de l'exposition dans une soixantaine de pays (mais il n'existe pas de surveillance de ces expositions).

En matière de compléments alimentaires, les recommandations suivantes peuvent être faites :

- leurs compositions, leur stabilité et leur degré de pureté, devraient être connus;
- les risques liés à leur consommation devraient être évalués avant d'autoriser leur mise sur le marché : à partir des données toxicologiques disponibles sur leurs constituants, éventuellement complétées, quand elles sont insuffisantes, par les résultats d'essais effectués avec la préparation prête à l'emploi ;
- il est nécessaire de disposer d'un système de remontée des cas d'effets supposés en relation avec ce type de produit.

Références

1. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (NOR : ECOC0500166D), publié au JO du 25 mars 2006.
2. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Low Dog T. Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Safety* 2008; 31: 469-484.
3. Claustre A, Serve F, Danel V. A propos d'Herbalife. Commission Nationale de Toxicovigilance, 17 juin 1994.
4. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, Keinan-Boker L, Broide E, Ackerman Z, Kaluski DN, Lev B, Shouval D. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 514-520..
5. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Criblez D, Reichen J, Zimmermann A, Oneta CM. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 521-526.
6. Manso G, Lopez-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. *J Hepatol* 2008 ; 49 : 289-290.
7. Duque JM, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G. Hepatotoxicidad relacionada con el consumo de productos adelgazantes a base de plantas. *Med Clin (Barc)* 2007 ; 128 : 238-239.
8. Vial T, Bernard G, Lewden B, Dumortier J, Descotes J. Hépatite aiguë imputable à l'Exolise® (*Camellia sinensis*). *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 1166-1167.
9. Chao S, Anders M, Turbay M, Olaiz E, Mc Cormack L, Mastai R. Hepatitis aguda asociada al consumo de Herbalife ® a propósito de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38: 274-277.
10. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber K, Aebi B, Leib SL. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 111-117.
11. Mahler H, Pasi A, Kramer JM, Schulte P, Scoging AC, Bär W, et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med* 1997 ;336 : 1142-1148.
12. Stickel F. Slimming at all costs. Herbalife-induced liver injury. *J Hepatol* 2007 ; 47 : 444-446.
13. Seeff LB. Are herbals as safe as their advocates believe? *J Hepatol* 2009 ; 50 :13-16.

Annexes

Annexe I : Produits de la gamme Herbalife

Relevé sur le site Herbalife France (<http://fr.herbalife.fr/produits-herbalife.php>) le 4 novembre 2008

I- Produits clés

Formula 1 – Boisson Nutritionnelle

- Réf. 0141 Vanille
- Réf. 0144 Fruit Tropical
- Réf. 0142 Chocolat
- Réf. 1171 Cappuccino
- Réf. 0143 Fraise
- Réf. 0146 Cookies & Cream

Formula 1 – Boisson Nutritionnelle en Sachets

- Réf. 2654 Vanille
- Réf. 2658 Cookies & Cream

Formula 2 – Complexe Multivitaminé

- Réf. 3122

Complément Alimentaire à base de Fibres

- Réf. 3114

Programme Bien-être (sac) :

- Réf. 4034 Vanille
- Réf. 4035 Chocolat
- Réf. 4036 Fraise
- Réf. 4037 Fruits Tropical
- Réf. 4038 Cappuccino
- Réf. 4039 Cookies & Cream

Programme Bien-être (boîte) :

- Réf. 4092 Vanille
- Réf. 4093 Chocolat
- Réf. 4094 Fraise
- Réf. 4095 Fruits Tropical
- Réf. 4096 Cappuccino
- Réf. 4090 Cookies & Cream

2- Complément alimentaires

Bien-être au Féminin

- Herbalifeline - riche en acides gras Oméga-3
Réf. 0065
- VegetACE - un apport en vitamines A, C et E
Réf. 0205
- Cell-U-Loss - calcium, magnésium, fer et vitamine C
Réf. 0205
- Cell Activator - vitamines B et oligo-éléments
Réf. 0104

Bien-être au Masculin, en plus :

- Liftoff - complément alimentaire à base de guarana, taurine et caféine
Réf. 3151 Liftoff@Parfum Orange
- Réf. 3152 Liftoff@Parfum Citron-Citron Vert

Sport, en plus :

- Formula 3 – Personalised Protein Powder *
Réf. 0242
- H3O Pro™ - Boisson isotonique
Réf. 2646

Barres aux protéines
Réf. 0258 - Vanille-Amandes
Réf. 0259 - Chocolat-Cacahuètes
Réf. 0260 - Citron

Forme et Vitalité, en plus :
Tablettes de Guarana
Réf. 0124

3- Contrôle de poids

En plus :

Formula 3 – personalised protein powder
Réf. 0242

Programmes QuickStart

Vanille

boîte Réf. 4764

sac Réf. 4769

Chocolat

boîte Réf. 4765

sac Réf. 4770

Fraise

boîte Réf. 4766

sac Réf. 4771

Fruit Tropical

boîte Réf. 4767

sac Réf. 4772

Cappuccino

boîte Réf. 4768

sac Réf. 4773

Cookies & Cream

boîte Réf. 3475

sac Réf. 3476

Programmes QuickStart Plus

Vanille

boîte Réf. 4100

sac Réf. 4108

Chocolat

boîte Réf. 4101

sac Réf. 4109

Fraise

boîte Réf. 4102

sac Réf. 4110

Fruit Tropical

boîte Réf. 4103

sac Réf. 4111

Cappuccino

boîte Réf. 4104

sac Réf. 4112

Cookies & Cream

boîte Réf. 4005

sac Réf. 4113

Annexe 2 : saisine

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



DIRECTION DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS
ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Département de la Surveillance du risque et
De l'Information Scientifique

2008 - 1039

Saint-Denis, le 13 mai 2008

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
A l'attention du Secrétariat du Comité de
Coordination de toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président de la Comité de
Coordination de Toxicovigilance

Objet : Produits de la gamme Herbalife / Saisine des Centres Anti-Poison (CAP)

Monsieur,

Fin avril 2008, l'agence espagnole du médicament a diffusé sur son site un communiqué de presse visant à informer les professionnels de santé et le grand public du risque de survenue d'atteinte hépatique lié à la consommation de produits Herbalife. Elle recommande notamment aux professionnels de santé :

- 1- D'interroger leurs patients souffrants de troubles hépatiques sur la prise potentielle de produit(s) Herbalife, ou de tout autre complément alimentaire/produit à base de plantes médicinales,
- 2- De notifier aux services compétents toute suspicion d'effet indésirable lié à la consommation de produit(s) Herbalife ou autres compléments alimentaires.

En effet, à ce jour, 24 cas d'atteinte hépatique ont été notifiés dans l'Union européenne chez des patients ayant consommé des produits de la gamme Herbalife. Il est à noter qu'aucune distinction ne peut être faite entre ces différents produits, le nom n'étant en général pas renseignée et aucune information n'étant disponible sur les compositions qualitatives et quantitatives.

Ces cas ont été examinés par le comité de pharmacovigilance espagnol (Spanish drug Safety Committee). Ses conclusions sont que la plupart des cas rapportés sont graves, et que le lien de causalité est probable en raison de cas de réintroduction positive signalés (1 cas islandais et 1 cas espagnol). Le comité a recommandé la mise en place d'actions visant à obtenir notamment des informations complémentaires sur la composition de ces produits. Un rapport d'évaluation a été transmis à l'agence de sécurité sanitaire alimentaire espagnole (Food Safety agency, AESAN) dont le champ d'action contient ces compléments alimentaires.

De plus, deux séries de cas (en Israël et en Suisse)¹⁻² ont été récemment publiées.

En France, Herbalife est une gamme de produits commercialisés soit par vente directe soit par internet. Ces produits sont utilisés dans le cadre de régime amaigrissant et « d'amélioration du bien être intérieur ».

Depuis 1992, 15 observations ont été enregistrées dans l'application nationale de pharmacovigilance, dont 7 cas d'effets indésirables hépatiques. Ces observations concernent 6 femmes et 1 homme d'âge moyen 39 ans (21-55 ans). Dans 3 cas, l'effet recherché était une perte de poids. L'indication dans les 4 autres observations est inconnue. Des facteurs confondants sont présents dans 6 observations (médicaments concomitants à potentiel hépatotoxique, hépatite chronique préexistante) ; cependant dans 1 cas (notifié en 2007), la responsabilité des produits Herbalife peut être retenue (absence de médicament concomitant, absence d'antécédents d'atteintes hépatiques, sérologies virales VHA, VHB, VHC négatives, délai d'apparition compatible – 1 à 2 semaines -, déchallenge positif).

Les 8 autres observations concernent des classes-organes variées et aucun signal n'est mis en évidence.

Dans ce contexte, nous sollicitons le réseau des CAP-TV afin de savoir si des cas d'intoxications concernant les produits de la gamme Herbalife sont enregistrés dans la BNCI.

Je vous remercie de l'attention que vous voudrez bien apporter à ce dossier et vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes meilleures salutations.

Le Chef du Département de la Surveillance du Risque
du Bon Usage et de l'Information sur les Médicaments (SURBOM)

Le Dr. Anne CASTOT

¹Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, et al. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 521-6.

²Elinav E, Pinsky G, Safadi R, Pappo O, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 514-20

Annexe 3. Périodes de contribution des systèmes d'information

Base nationale des cas d'intoxication (BNCI)

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – 10/06/2008
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Base Ciguë de Lille

Lille	1988 – aujourd'hui
-------	--------------------

Annexe 4 : Résumé du rapport de 1994 [3]

73 dossiers avaient été collectés par les centres antipoison et le centre de pharmacovigilance, parmi lesquels :

- 33 concernaient une demande de renseignements ;
- 4 cas d'exposition accidentelle asymptomatique de l'enfant ;
- 36 cas avec une symptomatologie apparue dans le cadre d'un amaigrissement.

Parmi les 28 symptômes cités au total 63 fois figuraient 7 fois une dysthyroïdie (le motif de ce rapport) et 3 fois une « hépatite » qui avaient l'objet d'un focus. Les 3 cas d'hépatite associée à Herbalife se résumaient ainsi :

- 1 cas d'hépatite cytolytique et cholestatique sur migration d'un calcul biliaire avec une régression incomplète après la cholécystectomie ;
- 1 cas d'hépatite médicamenteuse à l'Augmentin® ;
- 1 cas d'hépatite cytolytique évoluant durant 3 semaines à la suite de la prise d'Herbalife.