

# **COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE**

Président : Dr Robert GARNIER (CAPTV Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)  
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER  
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,  
MSA, Afssaps, Anses, InVS, DGS

## **Thé vert : étude rétrospective des cas recensés dans les CAPTV entre 2000 et 2010**

**Rapport réalisé en réponse à une saisine de l'Afssa  
demandant d'obtenir l'ensemble des signalements d'effets indésirables  
associés à la consommation de thé vert,**

**Septembre 2010**

**Rapporteurs :**  
**Sylvain Kotzki, Philippe Saviuc, CTV de Grenoble**

### **Groupe de travail « Médicament »**

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)  
Coordination technique : Vincent Gazin  
Experts : Samy Babai (CRPV Henri Mondor), Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP-A Lyon),  
Claudine Cabot (CAPTV Toulouse), Luc De Haro (CAPTV Marseille), Luc Ferrari (CAPTV Nancy),  
Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers),  
Corine Pulce (CAPTV Lyon), Antoine Villa (CAPTV Fernand Widal).

## **Contributions**

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

L'interrogation de la Base Nationale de Produits et Compositions (BNPC) du Sicap a été réalisée par Jacques Manel, celle de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) par Ingrid Blanc-Brisset. Les dossiers de Ciguë, base de données propre au CAPTV de Lille, ont été transmis par Patrick Nisse. Une interrogation coup de sonde de la Base nationale de pharmacovigilance a été réalisée par Irène Bidault.

## **Validation**

Ce rapport a été :

- relu par : Nathalie Fouilhé Sam-Lai, Laurence Lagarce, Irène Bidault, Vincent Gazin, Anne-Marie Fillet, Corine Pulce, Frédéric De Bels, Robert Garnier
- validé par le GT médicament du CCTV le : 14 juin 2010
- validé par la cellule opérationnelle du CCTV le : 1<sup>er</sup> septembre 2010
- validé par le CCTV le : 9 juillet 2010

## **Diffusion**

CAPTVs, Afssa, Afsset, Afssaps, MSA, DGS  
Sites des CAPTVs

# Table des matières

<b>PRINCIPALES ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>5</b>
<b>1. CONTEXTE .....</b>	<b>7</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>7</b>
2.1. SOURCES DES DONNEES .....	7
2.2. DEFINITION DE CAS .....	7
2.3. RECUEIL D'INFORMATION.....	7
2.4. ANALYSE.....	7
2.5. COMPLEMENT D'INFORMATION.....	8
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>8</b>
3.1. AGENTS IDENTIFIES DANS LA BASE DE PRODUITS ET COMPOSITIONS .....	8
3.2. DOSSIERS ET CAS RECENSES DANS LA BASE DE CAS D'INTOXICATION .....	9
3.3. ANALYSE DES CAS SYMPTOMATIQUES AVEC DU THE VERT COMME UNIQUE AGENT D'EXPOSITION.....	12
3.4. ANALYSE DES CAS AVEC D'AUTRES AGENTS ASSOCIES AU THE VERT.....	12
3.4.1. <i>Mésusage</i> .....	12
3.4.3. <i>Effet indésirable</i> .....	13
3.5. INTERROGATION DE LA BASE DE CAS DE PHARMACOVIGILANCE .....	15
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>15</b>
4.1. HEPATITE ET THE VERT .....	16
4.1.1. <i>Revue de la littérature</i> .....	16
4.1.2. <i>Etudes expérimentales</i> .....	19
4.2. EFFETS NON HEPATIQUES ET THE VERT.....	19
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>21</b>
<b>6. RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>21</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>23</b>
ANNEXE 1. SYSTEME D'INFORMATION DES CAPTV : DATE DE DISPONIBILITE DES DONNEES.....	23
ANNEXE 2. SAISINE AFSSA.....	25
ANNEXE 3. SYSTEME D'INFORMATION DES CAPTV : DATE DE DISPONIBILITE DES DONNEES.....	26
ANNEXE 4. CRITERES DE GRAVITE .....	27

## Principales abréviations

AFSSA	: Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AFSSAPS	: Agence française de sécurité des produits de santé
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BNPV	: Base Nationale de pharmacovigilance
CA	: Complément alimentaire
CAPTIV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de toxicovigilance
CLHP	: Chromatographie liquide haute performance
CNPV	: Commission nationale de pharmacovigilance
CRPV	: Centres régionaux de pharmacovigilance
DGCCRF	: Direction générale de la consommation, concurrence et répression des fraudes
EGC	: (-)-épigallocatechine
EGCG	: (-)-épigallocatechine 3-gallate
HPST	: Loi Hôpital Patient Santé Territoires
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit

## Résumé

**Contexte.** En 2003, les médicaments à base de thé vert ont fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance mettant en évidence 17 cas d'hépatite, et certains médicaments ont été retirés du marché. L'Afssa, pour sa part, avait en 2004 produit une évaluation relative à l'emploi d'un complément alimentaire à base d'extrait de thé vert. L'Afssa ayant adressé une requête au Comité de coordination de toxicovigilance pour obtenir l'ensemble des signalements d'effets indésirables associés à la consommation de thé vert, c'est une étude rétrospective qui a été conduite.

**Matériel et méthodes.** Une étude rétrospective des cas d'exposition recensés entre 2000 et 2010 par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a été conduite après identification directe ou indirecte des spécialités contenant du thé vert dans la base des produits et compositions du système d'information des CAPTV. L'interrogation de la base des cas d'intoxication a été conduite à partir des substances et spécialités identifiées. Ont été analysées la présence de symptômes, les circonstances d'exposition (accidentelle, mésusage, erreur de produits, et effet indésirable), la gravité et l'imputabilité. Les cas correspondant à une voie d'exposition autre que la voie orale, un contexte suicidaire et les cas dans lesquels la certitude de la présence de thé vert n'a pas pu être confirmée après consultation du dossier sélectionné ont été exclus.

**Résultats.** Ont été pris en compte comme agents : *Camellia sinensis*, thé de chine et les spécialités incluant du thé vert identifiées par analyse de leur composition soit un total d'une quarantaine d'agents. Cent-seize (116) cas ont été rassemblés et 77 ont été inclus (exclusion de 2 cas avec une exposition autre que orale, de 23 cas d'exposition volontaire et de 14 cas avec une composition indéterminée ou une identification erronée de l'agent. Une recrudescence des cas en 2008 et 2009 est suggérée.

Quarante-trois (43) cas présentaient des symptômes. Les circonstances des cas symptomatiques regroupaient une exposition accidentelle dans 1 cas, un mésusage dans 8 cas et un effet indésirable dans 34 cas. Les expositions étaient principalement multi-agents (36 cas) : thé vert inclus dans la composition d'une spécialité ou associé à une autre spécialité. Il s'agissait d'une femme dans 41 cas. L'âge médian des cas avec effet indésirable était de 33 ans (min 1 mois ; 1<sup>o</sup> quartile 27 ans ; 3<sup>o</sup> quartile 41,5 ans ; max 68 ans). Les symptômes étaient principalement digestifs (n=27), neurologiques (n=19, le plus souvent excitation, agitation, tremblements en relation avec la présence de caféine dans le thé ou avec la prise concomitante de maté ou guarana), cardiovasculaires (n=13, tachycardie, palpitations le plus souvent, en relation avec l'action des mêmes substances), cutanés (n=13, rash cutané le plus souvent) ou une altération de l'état général (n=12). Quatre cas ont été considérés comme graves (2 cas d'atteinte hépatique, 1 cas avec insuffisance rénale aiguë et le dernier avec une ischémie colique), tous d'imputabilité douteuse.

**Discussion.** Les thés sont différenciés par leur degré de fermentation (action des polyphénol-oxydases : le thé vert est constitué par la feuille jeune non fermentée ; le thé noir est constitué par la feuille jeune fermentée et le thé oolong est obtenu à partir de feuilles jeunes partiellement fermentées).

Le thé vert est consommé traditionnellement sous forme d'infusion à l'eau bouillante. Dans les spécialités de médicaments ou de compléments alimentaires, ce sont des poudres de feuilles séchées ou des extraits qui sont utilisés. L'extraction peut être aqueuse ou hydro-alcoolique. La survenue de cas d'hépatite a été préférentiellement reliée à l'extraction hydro-alcoolique. Les feuilles de thés contiennent des catéchines en particulier le gallate du (-)épigallocatechol (EGCG) et de la caféine. Les teneurs en EGCG varient en fonction du climat, de la saison, des pratiques horticoles, de la variété, de la maturité et de l'origine géographique du théier, de la période de récolte, de l'âge de la feuille, du degré de fermentation et du type d'extraction réalisée. Elles sont plus importantes dans le thé vert et lorsqu'une extraction hydro-alcoolique a été mise en œuvre. Les effets hépatotoxiques ont été expérimentalement reliés à la présence de l'EGCG. Malgré sa faible biodisponibilité par voie orale, des conditions comme la répétition des doses et surtout le jeûne peuvent multiplier cette biodisponibilité par un facteur de 5 à 10.

Deux revues de la littérature ont permis de recenser une quarantaine de cas d'hépatite reliés avec une imputabilité plus ou moins forte à la consommation de thé vert présent dans des médicaments et des compléments alimentaires, parmi lesquels deux ont nécessité une transplantation hépatique. L'une de ces revues recense les effets indésirables non hépatiques de telles expositions. Ces effets recoupent par leur diversité ceux rassemblés dans notre étude.

Les difficultés d'établir une relation causale entre la consommation de thé vert (ou de n'importe quel complément alimentaire) et la survenue d'un effet sont rappelées. Elles tiennent à la méconnaissance

de la dénomination précise des spécialités en cause, au défaut de caractérisation de la composition (connaissance, stabilité, concordance entre composition affichée et composition réelle), au manque de précision sur le dosage, la posologie et la durée de la prise (notamment dans les régimes déviés) et à la multiplicité des produits / médicaments consommés de manière concomitante.

Une autre difficulté de ce type d'évaluation est celle de disposer d'une liste de compléments alimentaires et d'une hiérarchie structurée permettant la caractérisation des agents et la recherche à coup sûr des cas d'exposition : il n'est pas sûr que les conditions actuelles aient permis d'accéder à tous les cas enregistrés.

**Conclusion.** Cette interrogation des données des centres antipoison et de toxicovigilance a permis de recenser (hors contexte suicidaire) 77 cas d'exposition par voie orale, parmi lesquels 43 étaient symptomatiques. Aucun profil particulier de toxicité n'a pu être identifié, mais les conditions de l'interrogation, en particulier l'absence de référentiel en matière de compléments alimentaires, ne permettent pas d'être plus affirmatif. Pour permettre la réalisation d'études pertinentes sur les effets indésirables liés à l'utilisation de compléments alimentaires, il conviendrait de disposer d'un référentiel d'agents (substances, produits commerciaux), ces agents devant être organisés selon une hiérarchie qui permette leur recherche.

# 1. Contexte

Les thés (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) sont différenciés par leur degré de fermentation. Le thé vert est constitué par la feuille jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud (annexe 1). En 2003, le thé vert a été sur la sellette à la suite de l'apparition de cas d'hépatotoxicité rapportés en France et en Espagne <sup>1,2</sup>. Une enquête de pharmacovigilance avait alors été réalisée mettant en évidence 17 cas d'hépatite associés à la consommation de médicaments à base de thé vert ; certains de ces derniers avaient fait l'objet d'un retrait du marché (rapport de la commission nationale de pharmacovigilance – CNPV) <sup>3</sup>. L'Afssa, saisie par la Direction générale de la consommation, concurrence et répression des fraudes (DGCCRF), avait pour sa part produit en 2004 une évaluation relative à l'emploi d'un complément alimentaire à base d'extrait de thé vert <sup>4</sup>.

Dans le contexte de la mise en place du système de vigilance sanitaire sur les compléments alimentaires (CA), voulue par la loi HPST de juillet 2009, l'Afssa, dans son courrier du 2 février 2010 adressé au président du CCTV, a adressé une requête pour obtenir l'ensemble des signalements d'effets indésirables associés à la consommation de thé vert (cf. saisine en annexe 2).

Ainsi, en réponse à la saisine, les cas d'exposition à du thé vert et/ou à des spécialités en contenant, recensés par les CAPTV, ont fait l'objet d'une enquête auprès de ceux-ci.

## 2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'exposition recensés entre 2000 et 2010 par les CAPTV.

### 2.1. Sources des données

L'interrogation de la base des produits et compositions du système d'information commun des CAPTV a permis d'identifier directement ou indirectement (recherche de la présence de thé vert dans l'ensemble des compositions) les différentes entrées impliquant du thé vert.

L'interrogation de la base des cas d'intoxication, qui rassemble les données de l'ensemble des CAPTV (cf. annexe 3) a été conduite pour la période janvier 2000-mai 2010 à partir des substances et spécialités identifiées. La population cible est celle pouvant recourir directement ou par l'intervention d'un proche ou d'un professionnel de santé à un CAPTV.

### 2.2. Définition de cas

Le dossier cas est un dossier enregistré durant la période 2000-2010 dans l'une des structures ci-dessus mentionnées, qui implique un agent correspondant à l'une des entrées sélectionnées dans la base produits et composition.

Ce dossier cas peut contenir un ou plusieurs cas d'exposition, définis par toute personne exposée à l'un des agents sélectionnés. Un cas d'exposition symptomatique comprend un ou plusieurs symptômes.

### 2.3. Recueil d'information

Compte tenu du faible nombre prévisible de cas, aucune feuille de recueil spécifique n'a été créée. L'élimination des éventuels doublons a été réalisée après lecture des dossiers sélectionnés, à partir de l'âge et du sexe des exposés et de la date d'exposition.

### 2.4. Analyse

Les circonstances codées dans les dossiers ont été systématiquement revues ; après lecture du dossier, le codage a été le cas échéant modifié en :

- mésusage : utilisation volontaire hors préconisation (RCP, mode d'emploi...) ;
- erreur de produits, de voie, de formulation ;
- exposition accidentelle, en particulier de l'enfant ;
- effet indésirable.

Ont été exclus de l'analyse les cas correspondant à :

- une voie autre que la voie orale ;

- un contexte suicidaire ;
- les cas dans lesquels la certitude de la présence de thé vert n'a pas pu être confirmée après consultation du dossier sélectionné.

Les dossiers avec cas d'exposition symptomatique ont fait l'objet d'une analyse selon le caractère unique ou non de l'agent impliqué et par circonstance d'exposition. Pour des raisons de confidentialité, les compositions rapportées dans ce rapport sont celles accessibles au public. Ont été recueillis l'année et la circonstance de l'exposition, l'âge et le sexe de l'exposé et les signes cliniques qu'il a présentés.

L'imputabilité symptôme / exposition au thé vert a été déterminée comme :

- nulle, en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique formellement incompatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- douteuse, en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique difficilement compatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- au moins plausible (plausible, probable ou certaine) dans les autres cas.

La gravité a été établie à partir des travaux du CCTV (cf. annexe 4)

## 2.5. Complément d'information

Une interrogation « coup de sonde » de la base nationale de cas de pharmacovigilance (BNPV, qui regroupe les cas notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance), a été réalisée dans l'objectif de comparer l'information provenant de différentes sources de données.

# 3. Résultats

## 3.1. Agents identifiés dans la base de produits et compositions

L'entrée « thé vert » n'était pas disponible dans la base des produits et compositions. Ont été pris en compte dans la BNPC comme entrées :

- *Camellia sinensis* ;
- « Thé de chine, extraits » ;
- les agents dont la composition incluait du « thé vert » (recherche de chaîne de caractères) ;
- les demandes de création de produit en cours de traitement dont la composition incluait du « thé vert » (recherche de chaîne de caractères).

Ainsi, 38 agents contenant du thé vert ont été recensés, dont :

- 1 médicament humain :
  - o MINCIFIT (Arkopharma)
- 16 spécialités de phytothérapie :
  - o ARKOGELULES CAMILINE (Arkopharma)
  - o BIOTONIC CONCENTRE MINCEUR (Biotonic)
  - o BIOTONIC THE VERT GELULES (Biotonic)
  - o CHRISTIAN DENEUVE THE VERT GELULES (Christian Deneuve)
  - o DRAINEUR MINCEUR SOLUTION A DILUER (Phytoconcept)
  - o ELIXIR 19 PLANTES
  - o NUMERO 2 FUCUS THE VERT BOULEAU BLANC (GELULELLES)
  - o LIPODRAINE BRULE GRAISSES (Les 3 chênes)
  - o MENOPHYTEA VENTRE PLAT (Phytéa)
  - o NOTRE VIE THE VERT GELULES (Notre vie)
  - o PHYSIOXID (Holistica)
  - o PHYTENERGIE THE VERT MINCEUR (Phyténergie)
  - o TOTAL 4 MINCEUR MATIN GELULE (Physcience)
  - o VOTRE ESTHETIQUE THE VERT GELULES
  - o WATERPILL CONCENTRE (Physcience)
  - o 804 STARTER MINCEUR GELULES (Les 3 chênes)
- 3 produits cosmétiques :
  - o SCULPTURE DU CORPS MINCEUR (Bionatural)
  - o SERUM VEGETAL TENSEUR (Bionatural)
  - o GREEN TEA SLIMMING DROPS
- 18 produits alimentaires et diététiques :

- AFFINEX OBJECTIF VENTRE PLAT (Affinex)
- PHOTODERME ORAL CAPSULE (Bioderma)
- BURNERMAX 3000 (IST)
- DIETINE THE VERT GELULES
- THERMOJETICS BOISSON INSTANTANEE THE ET HERBES (Herbalife)
- KILOKILLER COMPRIME EFFERVESCENT A VISE MINCEUR (Nutrisanté)
- GELULES FUCUS THE VERT (Kine-cure)
- CURE MINCEUR (Medispa)
- MINCIFACIL BUVABLE XTRA MINCEUR CONCENTREE (LT Labo)
- BOISSON MINCEUR EXPRESS (Oenobiol)
- OLIGODRAIN' (Oligocaps)
- PHYT AFFIN
- REGIME OPTIM GELULES
- ULTRA SLIM BURNER QUADRUPLE ACTION MINCEUR
- X ELLE S
- XEAD ARTICULATIONS
- XL S DRAINEUR EXPRESS MINCEUR THE CITRON
- 4 3 2 1 BOISSON MINCEUR.

A ces produits s'ajoute une liste de compléments alimentaires non recensés par la BNPC (liste non exhaustive), parfois cités en commentaires des cas d'exposition :

- NEP MINCEUR (Nepenthes)
- 3J DETOX MINCEUR EXPRESS (Les 3 chênes)
- DEXASTATINE (Phytostatine)
- FITRUM...

### 3.2. Dossiers et cas recensés dans la base de cas d'intoxication

Les cas d'exposition ont été colligés dans la base des cas d'intoxication à partir des agents sélectionnés. Une recherche de la chaîne de caractères « thé vert » a été aussi réalisée à partir des commentaires de l'ensemble des dossiers.

Au total, 116 cas ont été recensés (Tableau 1) et 78 ont été inclus dans cette étude :

**Tableau 1. Sources de données des agents cas recensés.**

Mode de sélection	Total (n)	Inclus (n)
<b>BNPC / Ciguë</b>		
Thé vert / Thé vert (huile essentielle)	17 / 2	11 / 2
<i>Camellia sinensis</i>	3	1
Agents incluant « thé vert »	65	49
« Thé de chine, extraits »	15	3
Création de produit en cours	2	1
<b>BNCI / Ciguë</b>		
Cas avec « thé vert » en commentaire	12	10
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>77</b>

Les 38 cas exclus l'ont été pour les raisons suivantes :

- voie d'administration autre que la voie orale (n=2) ;
- contexte suicidaire (n=23) ;
- composition indéterminée ou identification erronée de l'agent en cause (n=14).

La répartition par circonstances des cas inclus figure dans le tableau 2.

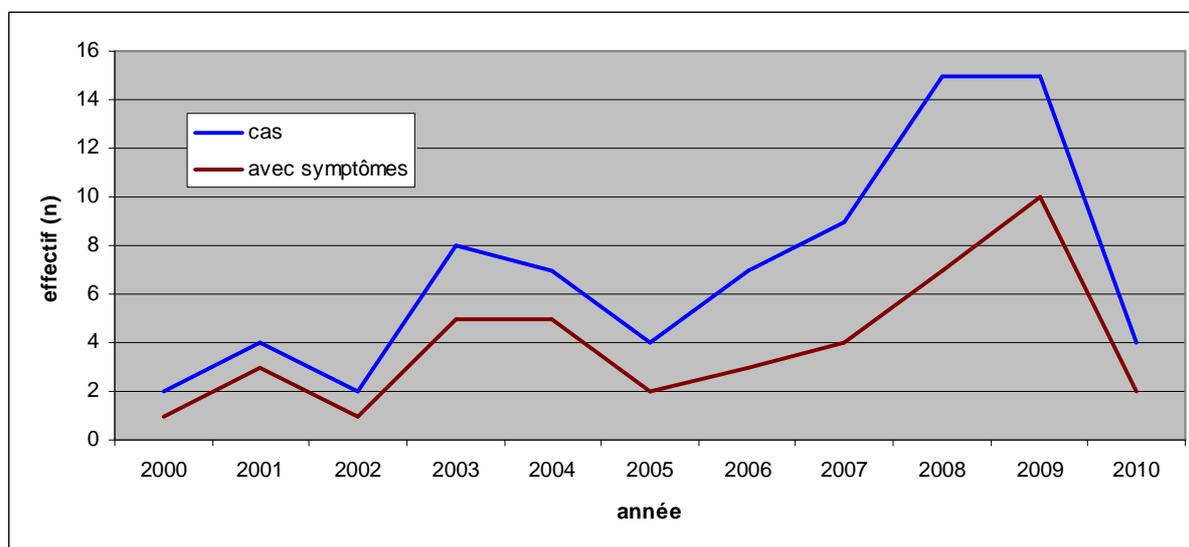
**Tableau 2. Répartition par circonstances des cas inclus (n=78) et des cas symptomatiques (n=44).**

Circonstances	Cas	Cas avec symptômes
Accident de la vie courante	25*	0
Exposition accidentelle	3	1
Effet inattendu	37	34
Erreur	2	0
Mésusage	10	8
Accident professionnel	1	1
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>43</b>

\* Les cas non symptomatiques n'ayant pas été analysés, il s'agit ici de l'information brute, sans contrôle ni validation des circonstances de ces cas.

L'évolution annuelle du nombre de cas d'exposition et celle des cas d'exposition symptomatiques sont rapportées dans la figure 1.

**Figure 1. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition et celle des cas d'exposition symptomatiques.**



Une augmentation sensible du nombre de cas peut être notée en 2008 et en 2009, en partie seulement expliquée par l'intégration récente des données des CAPTV de Bordeaux et de Strasbourg dans le système d'information à partir de 2007 et par les fluctuations annuelles d'activité (+25% après 2007 en comparaison à avant 2007). L'apparente diminution du nombre de cas notifiés en 2010 doit être pondérée par le fait que seuls les 5 premiers mois de l'année ont été inclus dans cette étude.

Parmi les 77 cas inclus, 43 ont présenté des symptômes (56%). Trente-huit (38) symptômes différents ont été décrits. L'ensemble des 96 mentions de symptômes est résumé par circonstances dans le tableau 3.

**Tableau 3. Répartition par circonstances des symptômes présentés par les 43 cas symptomatiques.**

Symptômes	Exposition accidentelle	Mésusage	Effet indésirable	Total
Agitation / excitation	0	2	0	2
Altération de l'état général	0	0	1	1
Anémie	0	0	1	1
Angoisse / anxiété	0	1	4	5
Asthénie	0	0	4	4
Céphalées	0	0	2	2
Colite ischémique	0	0	1	1
Convulsions / crises cloniques	0	0	1	1
Dépression	0	0	1	1
Diarrhée	1	0	4	5
Douleur abdominale	0	0	7	7
Douleur rétrosternale	0	0	1	1
Ecchymoses	0	0	1	1
Eruption non précisée	0	0	4	4
Erythème / rash	0	1	2	3
Excitation	0	0	1	1
<i>Hépatite</i>	0	1	1	2
Hypertension artérielle	0	0	1	1
Hyperthermie	0	0	1	1
Hypotension artérielle	0	0	2	2
Insuffisance rénale aiguë	0	0	1	1
Irritation oropharyngée	1	0	0	1
Leucopénie	0	1	0	1
Malaise	0	0	7	7
Myalgies	0	0	2	2
Nausées / vomissements	1	2	7	10
Palpitations	0	0	1	1
Paresthésie	0	0	1	1
Prurit	0	0	3	3
Tachycardie sinusale	0	1	7	8
Tachypnée	0	1	0	1
Troubles hépatodigestifs non précisés	0	0	1	1
Thrombopénie	0	1	1	2
Tremblement	0	1	3	4
Urticair, œdème de Quincke	0	0	1	1
Vertiges	0	0	2	2
Autre trouble cardio-vasculaire	0	1	0	1
Autre symptôme	0	1	0	1
<b>Total symptômes</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>77</b>	<b>94</b>

L'examen de ce tableau montre :

- le nombre réduit de cas d'hépatite (n=2) ;
- la distribution très variée des symptômes ne permettant pas de dégager un schéma particulier d'effets toxiques. Ces symptômes étaient digestifs (n=27), neurologiques (n=19), cutanés (n=13) et cardiovasculaires (n=13), une altération de l'état général (n=12), ou une atteinte d'une lignée sanguine (n=4).

Les 43 cas d'exposition avec symptômes sont résumés dans les tableaux suivants : dans le tableau 4, lorsque le thé vert était le seul agent impliqué, et par circonstances dans les tableaux 5 à 7, lorsque plusieurs agents étaient impliqués.

### 3.3. Analyse des cas symptomatiques avec du thé vert comme unique agent d'exposition

Dans 7 cas d'exposition symptomatiques, un seul agent a été recensé (Tableau 4).

Tableau 4. Résumé des cas d'exposition symptomatiques avec un seul agent (n=8).

Année	Age	Sexe	Circonstance	Libellé agent	Quantité	Délai	Symptômes	Imputabilité
2003	51 a	F	Effet indésirable	Thé vert	1 tasse	10 min	Douleur abdominale	Plausible
2003	29 a	F		Thé vert	1 tasse	instant.	Malaise	Plausible
2009	50 a	F		<i>Camellia sinensis</i>	6 L	36 h	Hallucinations visuelles	Douteuse
2009	38 a	F		Thé vert	1 bol	1 h	Eruption non précisée, prurit	Plausible
2010	63 a	F		Thé vert	1 tasse	?	Douleur abdominale	Douteuse
2001	15 j	F	Mésusage	Thé vert	?	?	Erythème généralisé	Douteuse
2009	15 j	F		Thé vert	20 mL	30 min	Vomissements	Plausible

Le cas de mésusage de 2009 a pu être précisé : le thé vert étant donné dans un biberon par les parents.

Dans ces cas d'exposition par le seul thé vert, des troubles digestifs dans 3 cas, des signes cutanés dans 2 cas et des signes neurologiques dans 1 cas étaient présents. L'imputabilité est apparue plausible dans tous les cas. Aucun signe de gravité n'était présent.

### 3.4. Analyse des cas avec d'autres agents associés au thé vert

Pour ces expositions à du thé vert associé à une autre spécialité, ou bien à du thé vert inclus dans une spécialité, l'analyse a été conduite successivement pour les différentes circonstances : mésusage, exposition accidentelle et effet indésirable.

Aucun cas symptomatique n'a été rapporté à la suite d'une erreur d'exposition (confusion d'agent le plus souvent).

#### 3.4.1. Mésusage

Six cas d'exposition concernaient un mésusage (Tableau 5).

Tableau 5. Résumé des cas d'exposition symptomatiques par mésusage avec agents multiples (n=6).

Année	Age Sexe	Libellé agents	Quantité	Délai	Symptômes	Imputabilité	Commentaires
2000	67 a F	Herbalife Thermojetics, boisson instantanée thé et herbes	1 <sup>e</sup> prise	instant.	Tremblement angoisse / anxiété agitation / excitation	Plausible	Composition non connue <sup>a</sup> Prend « trop » d'Herbalife
2003	29 a F	Herbalife Thermojetics, boisson instantanée thé et herbes + Herbalife Thermojetics produit diététique	4 unités 3 unités	instant.	Tachycardie sinusale	Plausible	Composition non connue <sup>a</sup> . Prise simultanée des 2 boissons malgré les recommandations d'usage
2003	22 a F	Phytoconcept draineur minceur solution à diluer	7 L/j dilué	instant.	Thrombopénie leucopénie <i>hépatite</i>	Douteuse	Composition : eau purifiée, extraits d'orthosiphon, glycérine végétale, thé vert, reine des prés
2004	1 m M	Thé vert Régliasse	100 mL/j 8 j.	en cours	Tachypnée, autre trouble cardio-vasculaire	Douteuse	Donnés par les parents durant 8 j pour traiter des douleurs digestives mal étiquetées
2008	22 a F	Xénadrine (médicament humain d'Allemagne)	4 unités	instant.	Agitation / excitation	Plausible	Contient notamment : vitamine B, caféine, polyphénols, extraits de thé vert
2010	60 a F	Bioderma Photoderme oral capsule	double dose durant 8 j	4 j après la dernière	Nausées / vomissements	Douteuse	Composition : huile de poisson, vitamine C et E, extrait de thé vert, carotène naturel, oxyde de Cu, extrait de tomate ( <i>Solanum lycopersicum</i> ), huile de colza, cire d'abeille jaune, lécithine de soja

<sup>a</sup> 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 connue. En 2009, le rapport du CCTV avait recensé une douzaine de gammes et une cinquantaine de produits Herbalife différents [5].

Les troubles digestifs, l'excitation du système nerveux central comme la tachycardie peuvent être liés à la caféine contenue dans le thé vert ou présente dans la préparation.

### 3.4.2. Exposition accidentelle

Un cas concernait une exposition accidentelle (Tableau 6), et les signes pouvaient être mis en relation avec la prise concomitante de Mir® dilué.

**Tableau 6. Résumé du cas symptomatique, à la suite d'une exposition accidentelle à plusieurs agents.**

Année	Age Sexe	Libellé agents	Quantité	Délai	Symptômes	Imputabilité	Commentaires
2004	61 F	4 3 2 1 Boisson minceur	300 mL/j	en cours	Diarrhée depuis 4 j	Plausible	Composition : mélange de thé vert, puerh et noir, de maté, fenouil, chicorée, ortie piquante, guarana et sommités fleuries de reine des prés. A confondu un verre de MIR dilué avec la Boisson Minceur, avant de boire la boisson
		MIR dilué	150 mL	20 min	Irritation oropharyngée nausées / vomissements	Certaine	

### 3.4.3. Effet indésirable

Vingt neuf (29) cas d'exposition concernaient un effet indésirable (Tableau 7), dont 13 durant les 2 dernières années pleines de recueil (2008 et 2009).

**Tableau 7. Résumé des cas d'exposition symptomatiques à agents multiples, à la suite d'un effet indésirable (n=29).**

Année	Age Sexe	Libellé agents	Quantité	Délai	Symptômes	Imputabilité	Commentaires
2001	54 F	804 Starter minceur gélules prastérone (DHEA)	8 unités 1 cp / j 1 mois	prises en cours	Douleur abdominale brutale <i>atteinte hépatique</i>	Douteuse	Composition : thé vert, tilleul, verveine, cacao, fenouil, vitamine B6. Le prastérone peut donner des douleurs digestives. ASAT/ALAT à 200/194 UI/L, à 1,5N à la 3 <sup>e</sup> et 5 <sup>e</sup> semaine
2001	37 F	Notre vie thé vert gélules	2 cp/j depuis 3 j		Tremblement diarrhée douleur abdominale	Plausible	Composition non publiable (principalement du thé vert)
2002	14 F	Mincifit solution buvable	1 unité	1 h	Diarrhée, nausées / vomissements malaise, hypotension artérielle, éruption non précisée	Douteuse	Composition : extraits hydro-alcooliques de thé vert et de cassis, glycérol (susceptible de donner diarrhée, nausée et malaise), de soude et d'éthanol. Antécédent d'allergie : suspicion de réaction allergique
2003	37 M	4 3 2 1 Boisson minceur	2 cures de 15 j espacées de 15 j	2 mois	Myalgies baisse état général asthénie insuffisance rénale aiguë	Douteuse	Composition : mélange de thé vert, thé puerh, thé noir, de maté, fenouil, chicorée, ortie piquante, guarana et sommités fleuries de reine des prés. Perte de poids de 15 kg depuis la prise de CA
2004	56 F	4 3 2 1 Boisson minceur	prise depuis 4 j		Diarrhée, hyperthermie malaise	Douteuse	Composition : mélange de thé vert, puerh et noir, de maté, fenouil, chicorée, ortie piquante, guarana et sommités fleuries de reine des prés. Probable gastro-entérite
2004	40 F	Herbalife Thermojetics, boisson instantanée thé et herbes	depuis 15 j		Excitation	Douteuse	Composition non connue <sup>a</sup> . Suspicion par le demandeur de présence de « substance dopante » dans le produit
2004	13 F	4 3 2 1 Boisson minceur	4 unités/J depuis 4 j		Convulsions / crises cloniques	Douteuse	Composition : mélange de thé vert, puerh et noir, de maté, fenouil, chicorée, ortie piquante, guarana et sommités fleuries de reine des prés. Convulsions à J4 ; bilan normal (EEG, scanner, biologie)
2005	53 F	4 3 2 1 Boisson minceur	3L/j durant 20 j	depuis l'arrêt	Hypotension artérielle, malaise	Douteuse	Composition : mélange d: thé vert, puerh et noir, de maté, fenouil, chicorée, ortie piquante, guarana et sommités fleuries de reine des prés. Hypotension orthostatique et malaise depuis l'arrêt

<sup>a</sup> : cf. note page 12

**Tableau 7 (suite). Résumé des cas d'exposition symptomatiques à agents multiples, à la suite d'un effet indésirable (n=29).**

Année	Age Sexe	Libellé agents	Quantité	Délag	Symptômes	Imputabilité	Commentaires
2005	30 F	Lipoxyl HP	1 gélule	1 h	Angoisse / anxiété tachycardie sinusale	Douteuse	Composition : noix de kola, caféine pouvant expliquer la tachycardie, L-acide aspartique, <i>Citrus aurantium</i> , ginseng, chlorhydrate de bétaïne, dioxyde de silicium, bitartrate de choline
2006	46 F	Thé vert + cétirizine, diltiazem, pravastatine, produit de contraste iodé	2 unités /j depuis 7 j		Myalgies	Douteuse	Plusieurs agents peuvent donner des troubles musculaires. Apparition à J1 d'un scanner injecté
2006	21 F	Herbalife Thermojetics boisson instantanée thé et herbes	1 L	instant.	Nausées / vomissements douleur abdominale asthénie	Douteuse	Composition non connue <sup>a</sup>
2006	40 F	Zantrex 3	2 unités /j depuis 7 j		Céphalées nausées / vomissements vertiges	Douteuse	Composition : farine de riz, feuille de yerba mate et de damiane, graine de guarana, thé vert, noix de kola et de cacao, <i>Schizonepeta</i> , fruit de poivrier noir, racine de ginseng, de maca et caféine, certains pouvant donner céphalée et nausée
2007	32 F	Arkogélules Camiline + ananas, piloselle, hamamélis, méliilot	3 gélules/j depuis 10 j	H12 de la dernière prise	Hématome, asthénie anémie, thrombopénie	Douteuse	Composition Arkogélule Camiline : thé vert Le méliilot contient du dicoumarol, susceptible d'avoir un effet anticoagulant
2007	30 F	Zantrex 3	2 cp	?	Eruption non précisée	Douteuse	Composition : farine de riz, feuille de yerba mate et de damiane, graine de guarana, thé vert, noix de kola et de cacao, <i>Schizonepeta</i> , fruit de poivrier noir, racine de ginseng, de maca et caféine, certains pouvant donner une réaction cutanée
2007	? F	Leptopril	?	?	Céphalées tachycardie sinusale troubles hépatodigestifs non précisés	Douteuse	Composition : vitamine B3, yerba mate, guarana, <i>Damiana</i> , L-tyrosine, aspirine, thé vert, noix de kola, farine de riz, et caféine, certains pouvant donner céphalées et tachycardie
2007	27 F	Zantrex 3	2 cp 3/j	30-60 min	Tachycardie sinusale tremblement urticaire, oedème de Quincke	Douteuse	Composition : farine de riz, feuille de yerba mate et de damiane, graine de guarana, thé vert, noix de kola et de cacao, <i>Schizonepeta</i> , fruit de poivrier noir, racine de ginseng, de maca et caféine, certains susceptibles de donner une tachycardie
2008	35 F	Affinex objectif ventre plat	2 cp/j 5 j	10 j après l'arrêt	Douleur abdominale	Douteuse	Composition : thé vert, argile verte, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>
2008	24 F	Burnermax 3000	1 puis 0,5 gélule	H14 après la dernière prise	Tachycardie sinusale angoisse / anxiété	Douteuse	Composition : L-carnitine, L-tyrosine, glucorono-lactone, guggul lipide, théobromine, vinpocetine, <i>Citrus aurantium</i> et caféine, susceptibles de donner une tachycardie sinusale
2008	26 F	Ultra Slim Burner quadruple action minceur	4 gélules	instant.	Tachycardie sinusale	Douteuse	Composition : thé vert, guarana, piloselle, <i>Garcinia cambogia</i> , jus de pomme, vitamine B6, Cr et caféine, certains susceptibles de donner une tachycardie
2008	51 F	Ménophytea ventre plat + Ménophytea rétention d'eau	des 2 : 1 gélule/j 4 j		Vertiges, asthénie malaise, nausées / vomissements	Douteuse	Composition : carvi, igname, thé vert et stéarate de magnésium
2008	33 F	Leptopril	2 cp/j depuis 3 j	après la dernière prise	Diarrhée, douleur abdominale, nausées / vomissements, palpitation	Douteuse	Composition : vitamine B3, yerba mate, guarana, <i>Damiana</i> , L-tyrosine, aspirine, thé vert, noix de kola, farine de riz et caféine, certains susceptibles de donner des nausées et palpitations
2008	29 F	XL S Draineur express minceur thé citron	30 mL/j 2j	3 j après l'arrêt	Prurit éruption non précisée	Douteuse	Composition : extrait de thé vert, romarin, cassis pissenlit, café vert, fenouil, guarana, chicorée, diluant glycérine + arôme thé-citron ; conservateurs sorbate de K et benzoate de Na, édulcorant acésulfame de K, excipients, pouvant donner prurit et éruption cutanée

<sup>a</sup> : cf. note page 12

**Tableau 7 (suite). Résumé des cas d'exposition symptomatiques à agents multiples,**

Année	Age Sexe	Libellé agents	Quantité	Délai	Symptômes	Imputabilité	Commentaires
2009	32 F	Herbalife Thermojetics (HT), boisson thé et herbes HT produit diététique Herbalife complément alimentaire à base de fibre Herbalife VegetACE	?	au long cours	Dépression	Douteuse	Composition non connue <sup>a</sup> . Pas de relation
2009	20 F	Dexastatine	?	instant.	Angoisse / anxiété malaise	Douteuse	Composition : noix de kola, orange amère, choline bitartrate, gélatine, thé vert
2009	39 F	Thé de chine, extraits gomme agar-agar Chitosan gélule extrait figuier de barbarie	1 unité 2 unités 240 mg 2 unités	45 min	Tachycardie sinusale angoisse / anxiété érythème / rash	Douteuse	Antécédent psychiatrique
2009	68 M	Herbalife Thermojetics boisson instantanée thé et herbes	fortes quantités depuis 5 ans		Colite ischémique décès	Douteuse	Composition non connue <sup>a</sup> . Colique ischémique ; colectomie. Présence d'éphédrine suspectée par le clinicien
2009	52 F	Formincil Chrome plus	2 unités	5 min	Prurit, érythème malaise, nausées tremblement tachycardie	Douteuse	Composition : guarana, forskoline, stéarate de Mg, thé vert, orange amère et Cr, certains pouvant donner malaise, prurit et érythème.
2009	27 F	Gerimax adulte comprimés	1 cp	20 min	Nausées / vomissements malaise, érythème / rash	Douteuse	Composition : extrait de ginseng, extrait de thé vert, vitamine A B1 B2 B6 B12 D C E, nicotinamide, acide pantothénique, acide folique, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Se, Mo, Ca, Na, Cl
2009	33 F	Herbalife Thermojetics boisson instantanée thé et herbes	15 j	2 j après l'arrêt	Paresthésie douleur rétrosternale hypertension artérielle	Nulle	Composition non connue <sup>a</sup> . Survenue, à la suite de la consultation d'un site Internet. Crise d'angoisse

<sup>a</sup> : cf. note page 12

Ces 29 exposés étaient des femmes dans 27 cas. L'âge médian était de 33 ans (min 13 ; 1<sup>e</sup> quartile 27 ; 3<sup>e</sup> quartile 41,5 ; max 68). De la caféine (en dehors de celle contenue dans le thé vert) était présente (directement ou par l'intermédiaire d'autres agents) dans 15 cas. Quatre cas étaient considérés graves (hépatite, convulsions, colite ischémique, insuffisance rénale aiguë), d'imputabilité douteuse, sauf le cas d'atteinte hépatique, d'imputabilité plausible.

### 3.5. Interrogation de la base de cas de pharmacovigilance

Cette interrogation « cour de sonde » a permis durant la même période d'identifier 73 cas d'exposition symptomatiques avec du thé vert (les cas d'atteinte hépatique de l'enquête de 2003 n'ont pas été comptabilisés) en rapport avec :

- un médicament dans 2 cas : anxiété, atteinte hépatique ;
- un complément alimentaire ou du « thé vert » sans précision sur sa présentation dans 71 cas, associé à d'autre(s) médicament(s) dans 48 cas et/ou à d'autres CA dans 19 cas. Il s'agit d'effets hépatiques (29 cas), cardio-vasculaires (8), généraux (6), digestifs (5), neurologiques/neuropsychiatriques (5), hématologiques (4), rénaux (4), musculaires (3), allergiques (2) ou cutané (1). Ont été aussi notés la présence d'un état de choc fatal (probable embolie pulmonaire), d'une hypokaliémie, d'une gynécomastie et d'une augmentation de l'INR.

## 4. Discussion

L'interrogation des données des CAPTV a permis de recensés 43 cas d'exposition symptomatiques en lien avec la consommation de thé vert ont été relevés ; ils ne permettaient pas, en dehors de quelques regroupements symptomatiques, de dégager un profil particulier d'effets toxiques. Des effets hépatiques ont été identifiés à deux reprises ; sinon il s'agissait principalement d'effets en lien avec une excitation du système nerveux central ou du système cardiocirculatoire.

## 4.1. Hépatite et thé vert

Les deux cas d'hépatite étaient peu documentés, tous deux d'imputabilité douteuse, l'un associé à une thrombopénie et une leucopénie, après la consommation à raison de 7 litres par jour d'une boisson associant d'autres substances, et l'autre associé à la prise de DHEA (une hormone stéroïdienne) le mois précédent. Cette information est complétée par une revue des cas publiés dans la littérature / dans des documents d'agence, et par une brève revue des études de toxicité expérimentale.

### 4.1.1. Revue de la littérature

A la suite de la notification en 2000 d'un cas d'atteinte hépatique grave chez une patiente ayant consommée de l'Exolise<sup>®</sup>, une enquête a été réalisée à partir des données notifiées aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) par le CRPV de Besançon, les résultats de cette enquête ont été présentés à la CNPV<sup>3</sup>. Ce rapport mentionnait un total de 25 cas d'atteinte hépatique (17 cas en France, 7 cas en Espagne et 1 cas en Suède) impliquant Exolise<sup>®</sup>, Tealine<sup>®</sup>, Mincifit<sup>®</sup> solution buvable, Elusanes Thé Vert<sup>®</sup>, Camiline<sup>®</sup> ou d'autres préparations (extraits hydro-alcooliques, poudre de feuilles de thé vert, préparation magistrale) :

- 9 cas de cytolysse hépatique avec Exolise<sup>®</sup> (extrait hydro-alcoolique), chez des femmes âgées de 27 à 69 ans, avec un délai d'apparition compris entre 9 jours et 5 mois. L'évolution a été favorable dans tous les cas sauf un dans lequel une transplantation hépatique a été nécessaire ;
- 4 observations d'atteinte hépatique ont été signalées avec Tealine<sup>®</sup> gélules (poudre de feuilles séchées), chez des femmes âgées de 38 à 76 ans ;
- 1 cas d'aggravation du bilan hépatique a été observé chez une femme de 26 ans avec Mincifit<sup>®</sup> + Equilibrance<sup>®</sup> (contenant du thé vert). La patiente avait déjà un bilan perturbé connu et était traitée par Di-Antalvic<sup>®</sup>. L'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement.

Les atteintes hépatiques étaient majoritairement des cas d'hépatite cytolytique parfois graves, d'évolution favorable après l'arrêt du thé vert, sauf dans un cas où une transplantation hépatique a été nécessaire<sup>7</sup>. Dans 3 cas, une réintroduction positive avait été rapportée. Ce rapport concluait que la toxicité hépatique des spécialités contenant du thé vert était probable et concernait majoritairement celles préparées à partir d'une extraction hydro-alcoolique de thé vert, et quelques spécialités composées de poudre de feuille de thé vert.

Plusieurs publications ont par la suite rapporté des cas analogues<sup>6-24</sup>, et deux revues de la littérature sont parues récemment.

La première, parue en 2008 dans Drug Safety<sup>25</sup>, a recherché dans la littérature et différents registres de recueil d'effets indésirables (USA, UK, Canada, France, Australie) des cas reliés à la prise de thé vert. Au total, entre les années 1966 et 2007 (la durée de la période d'étude variait selon les sources de données), 216 signalements / publications de cas d'effets indésirables ont été rassemblés dans cette revue ; 37 cas avaient été exclus du fait de la présence concomitante d'éphédrine, substance hépatotoxique reconnue. Trente-quatre (34) impliquaient une atteinte hépatique (27 avec une imputabilité possible du thé vert et 7 une imputabilité probable). Les cas impliquant du thé vert incluaient ceux du rapport de la CNPV.

La seconde est parue en 2009<sup>22</sup>, réalisée à partir d'une recherche Medline entre 1999 et octobre 2008. Là, ce sont 17 cas qui ont été écartés après la consommation de Tealine<sup>®</sup>, ceux-ci ayant été reliés à la présence de Germandrée<sup>26</sup>. Ainsi, 34 cas d'hépatite suspectés d'être associés à la prise de thé vert ont aussi été réunis, mais en révélant une douzaine de cas supplémentaires provenant principalement de pays européens, ces cas n'ayant pas été pris en compte dans la première revue de la littérature. Les auteurs proposent deux autres cas, issus d'un système de surveillance italien des effets indésirables de produits naturels, mis en place en 2002<sup>22</sup>.

Dans le tableau 8 sont rassemblés :

- les cas de Drug Safety ;
- les cas supplémentaires de la seconde revue de la littérature ;
- un cas paru depuis<sup>24</sup> ;

sauf les cas auxquels nous n'avons pas pu accéder (pas d'article ou pas d'abstract détaillé) ou bien peu ou pas documentés. Ainsi 43, cas sont résumés.

Tableau 8. Résumé des cas d'hépatite.

Etude	Age (ans) Sexe	Substance impliquée	Durée exposition	Diagnostic / Symptômes	ALAT UI/L	PAL UI/L	Bilirubine tot./ conj. µmol/L	Biopsie hépatique	Evolution	Imputabilité
Seddik 2001 [6]	50 F	Exolise	41 j	hépatite aiguë cytolytique : ictère, trouble conscience	1400	150	129	nécrose hépatocytaire péri-portale, infiltrat inflammatoire	guérison	plausible <sup>1</sup>
Thiolet 2002 [7]	39 F	Ooloon tea fine tonic	15 j	épigastralgie, nausée, sensibilité hypochondre droit	136	140	-	-	normalisation	-
Pedros 2003 [1]	35 F	Exolise	35 j	ictère, asthénie, anorexie, cholestase	1558	430	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	29 F	Exolise	45 j	hépatite	-	-	-	-	-	plausible <sup>1</sup>
Vial 2003 [2]	46 F	Exolise	75 j	hépatite aiguë cytolytique, asthénie, ictère	2625	200	144	-	guérison*	plausible <sup>1</sup>
CNPV 2003 [3]	47 F	Exolise	150 j	hépatite aiguë cytolytique	-	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	39 F	Exolise	-	hépatite aiguë cytolytique	-	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	27 F	Exolise	31 j	cytolyse	-	-	-	-	guérison	probable <sup>1</sup>
	46 F	Exolise	30 j	cytolyse	-	-	-	-	guérison	probable <sup>1</sup>
	50 F	Exolise	30 j	hépatite aiguë cytolytique	-	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	42 F	Exolise	90 j	hépatite aiguë cytolytique	-	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	32 M	Exolise	90 j	ictère	-	-	-	-	-	plausible <sup>1</sup>
	69 F	Exolise	23 j	hépatite	-	-	-	-	-	plausible <sup>1</sup>
	76 F	Tealine	31 j	hépatite	-	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	47 F	Tealine	90 j	-	↗	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	49 F	Tealine	21 j	-	↗	-	-	-	guérison	plausible <sup>1</sup>
	38 F	Tealine	20 j	hépatite cytolytique	-	-	-	-	guérison*	probable <sup>1</sup>
	19 F	Camiline	30 j	hépatite cytolytique	-	-	-	-	guérison*	probable <sup>1</sup>
	26 F	Mincifit, Equilibrance Di-Antalvic	4 à 5 cures	bilan hépatique aggravé	-	-	-	-	normalisation	plausible <sup>2</sup>
60 F	Elusanes thé vert	-	hépatite, insuffisance hépatique	-	-	-	-	guérison	-	
Bajaj 2003 [8]	44 M	Hydroxycut	112 j	ictère	3600	-	-	fibrose périportale, infiltration inflammatoire	normalisation	-
Peyrin-Biroulet 2004 [9]	56 F	Mincifit Dynasvelte fort**	15 j	hépatite aiguë, ictère, syndrome pseudo grippal, douleur abdominale	1890	N	80	cholestase, légère nécrose	normalisation	vraisemblable <sup>2</sup>
Porcel 2004 [10]	53 F	Fitofruit grasas acumuladas	14 j	asthénie, vomissement, fièvre, ictère, douleur hypochondre droit	1259	187	91,4	-	normalisation	plausible <sup>1</sup>
Garcia Moran 2004 [11]	25 F	Camiline	60 j	asthénie, ictère, prurit, urine foncée	2398	164	340/218	-	normalisation	probable <sup>1</sup>
Mathieu 2005 [12]	52 F	X-elles	9 j	hépatite médicamenteuse, douleur hypochondre droit, ictère	227	57	63/54	inflammation portale, cholestase	normalisation	-
Abu el Wafa 2005 [13]	35 F	Exolise	9 j	-	2885	182	-	-	normalisation	-
Gloro 2005 [14]	48 F	Exolise	43 j	asthénie, ictère, douleur épigastrique, insuffisance hépatique, trouble conscience	3570	N	473/405	infiltration portale, fibrose péricentrolobulaire	transplantation hépatique	plausible <sup>1</sup>

Tableau 8 (suite). Résumé des cas d'hépatite.

Etude	Age (ans) Sexe	Substance impliquée	Durée exposition	Diagnostic / Symptômes	ALAT UI/L	PAL UI/L	Bilirubine tot./conj. µmol/L	Biopsie hépatique	Evolution	Imputabilité
Stevens 2005 [15]	27 M	Hydroxycut	35 j	asthénie, ictère	3131	171	133	non réalisée	normalisation	plausible <sup>1</sup>
	30 M	Hydroxycut	5 j	asthénie, fièvre, vomissement, ictère	45	530	133	cholestase inflammation portale	normalisation	plausible <sup>1</sup>
Bonkovsky 2006 [16]	37 F	Thé (Right Approach Complex)	120 j	douleur abdominale, nausée, ictère	1788	238	200/ 169	nécrose	cholécystectomie normalisation*	probable <sup>1</sup>
Javaid 2006 [17]	46 F	Thé vert chinois	210 j	ictère, affection sévère hépatocellulaire	1100	194	211	-	-	plausible <sup>1</sup>
Jimenez-Saenz 2006 [18]	45 M	Infusion de thé vert	120 j	asthénie, ictère, hépatite aiguë	1613	310	119/ 102	non réalisée	normalisation*	probable <sup>1</sup>
Molinari 2006 [19]	44 F	CA à base de thé vert	180 j	malaise, ictère, douleur abdominale, encéphalopathie grade I	3583	-	275/ 224	nécrose hépatocellulaire >50% infiltrat inflammatoire	transplantation hépatique	probable <sup>1</sup>
	60 F		56 j	asthénie, nausée, ictère, douleur abdominale	2555	830	130	-	-	score 8 <sup>3</sup>
Bjornsson 2007 [20]	56 F	CUUR (thé vert, yerba mate, <i>Betula alba</i> , <i>Coleus forskohlii</i> )	84 j	-	1435	470	17	-	-	score 9 <sup>3</sup>
	64 F		35 j	ictère, douleur hypochondre droit	3115	140	425	-	-	score 8 <sup>3</sup>
	35 F		77 j	anorexie, douleur hypochondre droit, ictère	3325	180	425	-	-	score 6 <sup>3</sup>
	40 M		140 j	jaunisse	875	270	425	-	-	score 9 <sup>3</sup>
Federico 2007 [21]	51 F	Infusion au thé vert	5 ans	asymptomatique	175	> 200		cholestase	normalisation	-
Mazzanti 2009 [22]	81 F	Extrait aqueux de thé vert séché	28 j	-	2368	-	370	-	-	-
	72 F		84 j	ictère	> 700	-	306	cholestase, cholangite granulomateuse	-	-
Shim M. 2009 [23]	28 M	Hydroxycut	84 j	asthénie, dyspnée, ictère, urines foncées	2272	152	307/ 150	-	-	-
Velhelst 2009 [24]	41 F	Densitive®	180 j	ictère	2801	251	233	infiltrat inflammatoire portal, cholestase importante, peu de nécrose	amélioration	-

<sup>1</sup> : score d'imputabilité de Naranjo <sup>27</sup>

<sup>2</sup> : score d'imputabilité de Bégau <sup>28</sup>

<sup>3</sup> : score d'imputabilité de Roussel Uclaf <sup>29</sup>

\* réintroduction positive

\*\* substance ajoutée à la réintroduction

Les cas recensés sont majoritairement des femmes ; les agents concernés sont le plus souvent multiples. Les signes ont débuté entre 5 jours et 5 ans (> 1 mois dans 25% des cas ; < 3 mois dans 75% des cas) après le début de la prise. Le tableau clinique correspondait à une hépatite cytolitique dans 60% des cas, cholestatique dans 20% des cas ou mixte dans 20% des cas<sup>22</sup>. L'amélioration a été obtenue à l'arrêt des substances suspectes, mais deux transplantations hépatiques ont été rapportées.

Au regard de l'ensemble des cas publiés et du nombre de cas d'effets hépatiques recensés en France dans la base des cas de pharmacovigilance (31 nouveaux cas depuis le rapport 2003), le faible nombre de cas retrouvé à partir des CAPTV invite à s'interroger sur la pertinence en matière de CA (et à ce jour) de l'interrogation des données des CAPTV. Cet « observatoire » pourrait en matière de CA ne pas être suffisant, le professionnel de santé ayant pu dans cette étude rétrospective contacter un CRPV par analogie aux médicaments.

Une autre difficulté concernant l'interrogation est d'accéder à d'éventuels cas d'exposition dument enregistrés dans la base de données des CAPTV. Le thé vert peut être impliqué comme thé d'infusion (extraction aqueuse à température élevée) ou comme constituant d'une préparation sous forme d'extrait (le plus souvent hydro-alcoolique). L'absence de définition claire de ce qu'est un CA, l'absence de liste de CA comme d'une hiérarchie structurée des CA ne permettent la caractérisation et donc la recherche à coup sûr des agents d'intérêt (le thé vert par exemple). Ceci est à l'origine de l'interrogation complexe de la base de produits et compositions (cf. § 3.1) et constitue une limite importante à la recherche des cas d'exposition : il n'est pas sûr que les conditions actuelles aient permis d'accéder à tous les éventuels cas enregistrés d'hépatite en lien avec la prise de thé vert.

#### **4.1.2. Etudes expérimentales**

La cytotoxicité d'extraits hydro-alcooliques de thé vert a été étudiée sur une culture d'hépatocytes de rats. Certains extraits hydro-alcooliques ont montré, à forte concentration, une augmentation de la fuite de LDH, une diminution du métabolisme (réduction) de la résazurine, reliée à l'importance de la nécrose cellulaire. Les effets ont pu être reproduits à des concentrations correspondant à celles rencontrées dans le thé vert avec l'EGCG, mais pas avec l'EGC, ni la caféine et la théamine<sup>30</sup>. Du fait des fortes concentrations nécessaires à l'obtention des effets et de la faible biodisponibilité de l'EGCG, les auteurs doutaient de la responsabilité de cette molécule dans la survenue sporadique de cas d'hépatotoxicité<sup>30</sup>. Pourtant, chez l'animal, les conditions de jeûne sont susceptibles de multiplier les concentrations plasmatiques d'EGCG d'un facteur de 5 à 10 ; ainsi, si une dose de 500 mg/kg/j durant 13 semaines est sans effet chez le chien, cette même dose entraîne des effets chez le chien à jeun<sup>31</sup>.

Dans une autre étude, des thés verts et noirs ont été analysés puis administrés à des rats pendant 28 jours<sup>32</sup>. Le thé noir ne contenait pas de catéchines ; l'extrait de thé vert en contenait 22% (1/3 d'EGCG et 1/3 d'EGC). Une réduction du poids corporel (chez le rat mâle uniquement), une augmentation discrète des ALAT (chez le rat mâle uniquement) et de la créatinine ont été montrées à la plus forte dose de 5 g/kg/j avec le thé vert comparativement au thé noir et au contrôle. Ces effets pourraient traduire une toxicité hépatique et rénale ; cependant, le poids de ces organes n'était pas modifié (il doit être noté qu'aucune diminution du cholestérol total n'a été mise en évidence dans cette étude de 28 jours). De nombreuses publications mettent en relation EGCG, formation d'espèces réactives de l'oxygène, adduit à cystéine d'un probable radical quinone et effets cytotoxiques<sup>22</sup>.

#### **4.2. Effets non hépatiques et thé vert**

Dans notre étude, 42 effets indésirables non hépatiques ont été rapportés, sept après un mésusage, un après une erreur, un après une exposition accidentelle en milieu de travail et 33 après une utilisation normale, le plus souvent avec du thé vert associé à une ou plusieurs autres substances (thé vert inclus dans la formulation d'une spécialité ou associé à d'autres spécialités). Ces effets pouvaient être regroupés en :

- tableau de stimulation du système nerveux central (agitation, parfois tremblements) et du système cardio-vasculaire (tachycardie) qui pouvait correspondre à une exposition à la caféine (incluse dans le thé vert ou associée au thé vert) comme à une exposition à d'autres substances connues pour exercer ces mêmes effets (guarana...) ;
- troubles digestifs banals, pouvant accompagner le tableau précédent et être expliqués par la multitude des substances co-ingérées, ou par un tiers facteur (comme dans l'une des observations : gastro-entérite) ;

- troubles cutanés sous la forme d'érythème, de prurit, et dans un cas urticaire et œdème de Quincke, et pouvant traduire une réaction cutanée toxique comme une allergie (suspectée dans un cas, jamais documentée, mais non invraisemblable). Ces troubles cutanés pouvaient être associés à l'un ou l'autre des regroupements précédents.

Dans les autres cas, les symptômes présentés, hétéroclites, rendent plus difficile une systématisation.

En dehors de la caféine contenue dans le thé, une ou plusieurs substances pouvant induire une stimulation du système nerveux ou cardiovasculaire étaient présentes dans 15 cas parmi les 27 cas d'effets indésirables de cette série. Elles concernent essentiellement des « plantes à caféine »<sup>33</sup> :

- *Coffea arabica* contient de 0,6 à 2% de caféine, le « robusta » - *Coffea canephora* - en contient jusqu'à 3% et le thé de l'ordre de 2%. Du café vert était présent dans 1 cas, et de la caféine dans 8 autres ;
- les « graines » de guarana (il s'agit en fait d'un extrait obtenu après trituration de l'amande du fruit de *Paullinia*) contiennent environ 3,5% de caféine ; du guarana était présent dans 12 cas ;
- la noix de kola (*Cola nitida*) contient environ 1,5% de caféine ; elle est présente dans 7 cas ;
- les feuilles de maté (yerba maté, « thé paraguayen », *Ilex paraguariensis*) contiennent 1% de caféine ; elles sont présentes dans 9 cas.

Le cacao (*Theobroma cacao*) contient moins de 0,3% de caféine<sup>34</sup> ; il était présent dans un cas. Par ailleurs, de l'orange amère (*Citrus aurantium* ou bigaradier) contenant de la synéphrine, une substance proche de l'éphédrine<sup>6</sup>, était présente dans 4 cas.

Parmi les 216 cas recensés dans la revue de bibliographie parue dans Drug Safety, 182 concernaient des effets indésirables non hépatiques, recensés dans plusieurs bases de données internationales. Une information qualitative, rarement quantitative, a été publiée. Selon les différentes sources, les signes et symptômes étaient :

- FDA Medwatch Reports : rashes cutanés ou allergies (18) ; vomissements, diarrhées, embarras gastriques, douleurs abdominales (18) ; déshydratation, palpitation, fièvre, céphalées, tremblements, augmentation de la pression artérielle, sensation de vertiges, bouffées de chaleur ;
- US Pharmacopoeia Medmarx Reports : céphalée et trouble de la vision (1) ;
- Australian therapeutic goods administration reports : rashes, nausées, vomissements, céphalées, embarras gastro-intestinaux ;
- UK Medicines healthcare products regulatory agency reports : tachycardie sinusale, augmentation de la pression artérielle, myalgies, attaque de panique, tendance aux ecchymoses et aux bouffées de chaleur.

Enfin à l'occasion d'essais cliniques ont été recensés dans cette revue bibliographique : nausées, borborygmes intestinaux, flatulences ; insomnies, céphalées, douleurs, paresthésies, tremblements, agitations ; palpitations et asthénie.

Les difficultés de l'étude, celles d'établir la relation causale entre la consommation de thé vert et la survenue d'un effet, sont celles inhérentes au cas général des compléments alimentaires. Un rapport du CCTV s'était penché sur ces difficultés à propos d'Herbalife. Elles tiennent<sup>3,25</sup> :

- à la méconnaissance de la dénomination précise des spécialités en cause ;
- au défaut de caractérisation du produit : stabilité de la composition, concordance entre composition affichée et composition réelle ;
- au fréquent défaut de précision sur le dosage, la posologie et la durée de prise, notamment dans les régimes déviés ;
- à la multiplicité des produits / médicaments consommés de manière concomitante.

L'interrogation de la base de pharmacovigilance a aussi retrouvé des effets non hépatiques en lien avec la prise de compléments alimentaires contenant du thé vert pouvant être associés à d'autres substances ; ce sont principalement effets cardio-vasculaires (8), généraux (6), digestifs (5), neurologiques/ neuropsychiatriques (5).

## 5. Conclusion

Cette interrogation des données des centres antipoison et de toxicovigilance a permis de recenser 78 cas d'exposition hors contexte suicidaire, parmi lesquels 44 étaient symptomatiques. Aucun profil particulier de toxicité n'a pas pu être identifié, mais les conditions de l'interrogation, en particulier l'absence de référentiel en matière de compléments alimentaires, ne permettent pas d'être plus affirmatif.

## 6. Recommandations

Pour permettre la réalisation d'études pertinentes sur les effets indésirables liées à l'utilisation de compléments alimentaires, il conviendrait de disposer d'un référentiel d'agents (substances, produits commerciaux), ces agents devant être organisés selon une hiérarchie qui permette leur recherche.

## Bibliographie

1. Vial T, Bernard G. Hépatite aiguë imputable à l'Exolise. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1166-7.
2. Pedros C, Cereza G, Garcia N, Laporte JR. Hepatotoxicidad por extracto etanólico seco de *Camellia sinensis*. *Med Clin* 2003;121:598-9.
3. Afssaps. Commission nationale de pharmacovigilance. Enquête officielle sur le thé vert et les atteintes hépatiques, procès-verbal de la réunion du mardi 25 Mars 2003:10-13.
4. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi d'un complément alimentaire contenant un extrait de thé vert riche en gallate d'épigallocatechol. Afssa – saisine n°2004-SA-008, 25 mai 2004.
5. Arditti J. Recensement des observations d'intoxication concernant les produits de la gamme Herbalife. Rapport du Comité de Coordination de Toxicovigilance. Février 2009.
6. Seddik M, Lucidarme D, Creusy C, Filoche B.Y a-t-il des risques d'hépatotoxicité avec Exolise ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:834-5.
7. Thiolet C, Mennecier D, Bredin C, Moulin O, Rimlinger H, Nizou C, et al. Acute cytotoxicity induced by Chinese tea. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:939-40.
8. Bajaj J, Knox JF, Komorowski R, Saeian K. The irony of herbal hepatitis: Ma-Huang-induced hepatotoxicity associated with compound heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1925-8.
9. Peyrin-Biroulet L, Petitpain N. Probable hepatotoxicity from epigallocatechol gallate used for phytotherapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Apr;28:404-6.
10. Porcel JM, Bielsa S, Porcel JM, Madroño AB. Hepatotoxicity associated with green tea extracts. *Ann Intern Med* 2005; <http://www.annals.org/content/142/6/477.short/reply>.
11. Garcia-Moran S, Saez-Royuela F, Gento E, Lopez Morante A, Arias L. Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestion. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:559-60.
12. Mathieu N, Bouallegue L, Mognol P, Vallot T, Soulé JC. Hepatic toxicity probably due to X-elles used in phytotherapy *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1188-9.
13. Abu el Wafa Y, Benavente Fernández A, Talavera Fabuel A, Pérez Ramos MA, Ramos-Clemente JI. Acute hepatitis induced by *Camellia sinensis* (green tea). *An Med Interna* 2005;22:298.
14. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rousselot P, Salamé E, Piquet MA, Dao T. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1135-7.
15. Stevens T, Quadri A, Zein NN. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement Hydroxycut. *Ann Intern Med* 2005;142:477-8.
16. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 2006 Jan 3;144:68-71
17. Javaid A, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity due to extracts of Chinese green tea (*Camellia sinensis*): a growing concern. *J Hepatol* 2006 Aug;45:334-5
18. Jimenez-Saenz M, Martinez-Sanchez Mdel C. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusion. *J Hepatol* 2006;44:616-17.

19. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang WY, Nashan B, Peltekian K. Acute liver failure induced by green tea extract: case report and review of the literature. *Liver Transpl* 2006;12:1892-5.
20. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J Hepatol* 2007;47:295-97.
21. Federico A, Tiso A, Loguercio C. A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med* 2007;1;43:474.
22. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. - *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:331-41.
23. Shim M, Saab S. Severe hepatotoxicity due to Hydroxycut: a case report. *Dig Dis Sci* 2009;54:406-8.
24. Verhelst X, Burvenich P, Van Sassenbroeck D, Gabriel C, Lootens M, Baert D. Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia sinensis*). *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72:262-4
25. 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;31:469-84.
26. Castot A, Larrey D. Hepatitis observed during a treatment with a drug or tea containing Wild Germander. Evaluation of 26 cases reported to the Regional Centers of Pharmacovigilance. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:916-22.
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
28. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
29. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I: A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
30. Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A, Gue'don D, Netsch MI, Kreuter MH, et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 2005;43:307-314.
31. Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, Davidovich A, Bausch J. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 2: dermal, acute and short-term toxicity studies. *Food Chem Toxicol* 2006;44:636-50.
32. Wang D, Xiao R, Hu X, Xu K, Hou Y, Zhong Y, Meng J, Fan B, Liu L. Comparative safety evaluation of Chinese Pu-erh green tea extract and Pu-erh black tea extract in Wistar rats. *J Agric Food Chem* 2010;27;58:1350-8.
33. Bruneton J. *Phytothérapie, les données de l'évaluation*. Cachan, Tec et Doc. 2009: 109-26.
34. Bruneton J. *Bases puriques. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, 4ème ed. Paris, Lavoisier. 2009: 1215-33.

# Annexes

## Annexe 1. Système d'information des CAPTV : date de disponibilité des données

### 1. Les thés

Les thés (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) sont différenciés par leur degré de fermentation. Les polyphénol-oxydases sont les actrices de cette fermentation, elles modifient la composition, l'aspect, l'odeur de la feuille, modifiant ainsi le goût et l'arôme de l'infusion<sup>1</sup>.

D'après la Pharmacopée française, 10<sup>ème</sup> édition<sup>1</sup> :

- le thé vert est constitué par la feuille jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée de *Camellia sinensis* et de ses variétés cultivées ;
- le thé noir est constitué par la feuille jeune, fermentée, puis soumise aux mêmes procédés que pour le thé vert ;
- le thé oolong est obtenu à partir de feuilles jeunes et partiellement fermentées.

### 2. Le thé vert

#### 2.1. L'extraction

Le thé vert est consommé traditionnellement sous forme d'infusion à l'eau bouillante. Il s'agit du procédé d'extraction le plus courant. Dans les compléments alimentaires et les médicaments, ce sont principalement des poudres de feuilles séchées ou des extraits aqueux ou hydro-alcooliques qui sont utilisés. L'extraction hydro-alcoolique n'est pas un procédé traditionnel, bien qu'il ait été autorisé par les autorités de santé lors de l'élaboration du premier avis aux fabricants relatif aux médicaments à base de plantes au début des années 80. L'extraction hydro-alcoolique se fait par de l'éthanol à 75 %. Ces deux procédés d'extraction (aqueuse / hydro-alcoolique) ont d'évidence un fort impact sur la teneur et la nature des substances consommées ; la survenue de cas d'hépatite a été préférentiellement reliée à l'extraction hydro-alcoolique.

#### 2.2. La composition

Du fait de l'absence de fermentation, le thé vert n'a pas la même composition que le thé noir ou oolong.

La feuille de théier non fermentée contient environ 15% de protéines, 5% de glucide, des vitamines (C et B), de la caféine (2 à 4%) et autres xanthines (théobromine), et des composés phénoliques en abondance (jusqu'à 30% de la masse sèche). La teneur en composés phénoliques varie selon la variété du thé, l'âge de la feuille et la saison de récolte (davantage de phénols en été). Les composants majoritaires sont des catéchines ; il s'agit essentiellement de gallates de l'(-)épicatéchol (ECG, 1-5%) et de l'(-)épigallocatechol (EGCG, 5-12%). Une tasse de thé vert apporte jusqu'à 400 mg de polyphénols dont 90 mg d'EGCG. Le thé vert aurait aussi la propriété d'accumuler de l'aluminium<sup>1</sup>.

Le thé noir est issu de la fermentation de la feuille jeune, cette fermentation conduisant à l'oxydation des polyphénols (catéchines) et flavones en autres composés de plus haut poids moléculaire. La teneur en caféine est au minimum de 2,5%<sup>1</sup>, et les teneurs en catéchines sont très réduites : l'analyse comparative de catéchines dans des extraits de thé vert et de thé noir a montré que le thé noir n'en contenait pas (le thé vert en contenait dans cette étude 22%)<sup>2</sup>.

Une étude a analysé en CLHP 31 thés commercialisés (thé vert 14, thé oolong 13, thé noir 1 et du thé pu-erh) de différentes provenance (Chine, Taiwan et Japon), après une extraction aqueuse ou hydro-alcoolique (65-75% d'éthanol) et selon l'âge du théier et de la feuille de thé<sup>3</sup>. Après une extraction hydro-alcoolique, les teneurs en EGCG sont de 1,5 à 4,7 fois plus élevées que lors d'une extraction aqueuse ; elles sont plus élevées dans le thé vert (médiane de 35 mg/g de thé sec) que dans le thé oolong (médiane 17 mg/g) ou le thé noir (4 mg/g) ; elles sont plus élevées dans les feuilles provenant de théier plus âgé et dans les feuilles plus vieilles ; l'origine du thé apparaît être un plus grand facteur de variation que le procédé d'extraction.

Après une extraction aqueuse, les teneurs en EGCG sont aussi plus élevées dans le thé vert (médiane 20 mg/g) que dans le thé oolong (médiane 3,5 mg/g) ou le thé noir (2 mg/g).

Les teneurs en caféine dépendent peu du mode d'extraction (25 à 30 mg/g), mais plus du mode de préparation : elles varient de 25 à 30 mg/g dans les thés vert et noir, de 15 à 20 mg/g dans le thé oolong.

En somme, au delà du rôle du climat, de la saison et des pratiques horticoles, la teneur en catéchines totales et surtout en EGCG peut largement varier en fonction de la variété, de l'origine géographique, de la période de récolte, de l'âge du théier, de l'âge de la feuille, du degré de fermentation et du type d'extraction réalisée. On pouvait observer des écarts de quantité d'EGCG extrait variant d'un facteur de 1 à 6, entre un thé vert jeune avec extraction à l'eau bouillante et un thé vert plus ancien avec extraction à l'éthanol<sup>3</sup>.

### 2.3. Les produits sur le marché

D'après le rapport présenté à la commission nationale de pharmacovigilance le 25 mars 2003, le thé vert entre dans la composition de *spécialités pharmaceutiques* bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) allégée (ni étude clinique ni étude toxicologique) en raison de son usage traditionnel, sous 4 formes différentes à partir<sup>3</sup> :

- de feuilles broyées de thé vert (poudre de feuille) : Camiline Arkogélules<sup>®</sup>, Tealine<sup>®</sup> gélules ;
- d'un extrait aqueux sec : Dépuratif Richelet<sup>®</sup>, Elusanes Gripponyl<sup>®</sup> et Elusanes Thé Vert<sup>®</sup>, Thé vert Bayer<sup>®</sup>, Thé vert Boiron<sup>®</sup>, Uromil<sup>®</sup> ;
- tisanes : Santane 01 Minceur<sup>®</sup>, Arkofusettes<sup>®</sup> et Mincifit<sup>®</sup> plante pour tisane ;
- d'un extrait hydro-alcoolique de thé vert (Exolise<sup>®</sup>, Mincifit<sup>®</sup>), alors qu'il ne s'agissait pas d'un usage traditionnel.

Le thé vert est aussi disponible en vrac ou sous forme de *compléments alimentaires*, la plupart formulés selon l'une ou l'autre des formes précédentes, dans des spécialités à visée amincissante.

Il n'existe pas à ce jour de source de données qui permettrait de dénombrer les préparations à base de thé vert et de déterminer leurs utilisations. De plus, le procédé d'extraction n'est le plus souvent pas précisé dans la majorité des CA. Une cinquantaine de ces spécialités est listée au paragraphe 3.1 et ci-dessus.

### 2.4. Les propriétés du thé vert

La médecine traditionnelle chinoise attribue au thé vert des propriétés permettant d'agir contre les céphalées, les douleurs, les problèmes de digestion, la dépression et certaines intoxications<sup>4</sup>. Selon la pharmacopée française, seuls les effets stimulant, diurétique et antioxydant du thé vert ont été retenus parmi la pléthore de propriétés qui lui sont créditées<sup>1</sup> ; certaines études auraient montré des effets anticancéreux, antibactériens, anti-inflammatoires ou encore hypocholestérolémiants. Mais aucune étude prospective et rigoureuse sur une large cohorte n'est disponible dans la littérature. L'EFSA a récemment revu les propriétés alléguées de la consommation de thé vert<sup>5</sup>. A ce jour, le thé vert est largement utilisé dans les régimes amincissants et apparaît dans de nombreuses préparations diététiques, cosmétiques et de phytothérapie.

1. Bruneton J. Bases puriques. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 4ème ed. Paris, Lavoisier. 2009: 1215-33.
2. Wang D, Xiao R, Hu X, Xu K, Hou Y, Zhong Y, Meng J, Fan B, Liu L. Comparative safety evaluation of Chinese Pu-erh green tea extract and Pu-erh black tea extract in Wistar rats. J Agric Food Chem 2010;27;58:1350-8.
3. Lin YS, Tsai YJ, Tsay JS, Lin JK. Factors affecting the levels of tea polyphenol and caffeine in tea leaves. J Agric Food Chem 2003;51:1864-73.
4. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea: a review. J Am Coll Nutr 2006;25:79-99.
5. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (tea), including catechins in green tea and tannins in black tea, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1103, 1276, 1311, 1708, 2664), reduction of acid production in dental plaque (ID 1105, 1111), maintenance of bone (ID 1109), decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms (ID 1116), maintenance of vision (ID 1280), maintenance of normal blood pressure (ID 1546) and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 1113, 1114) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)2, EFSA Journal 2010;8:1463.

## Annexe 2. Saisine Afssa



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

DIRECTION DE L'ÉVALUATION  
DES RISQUES NUTRITIONNELS  
ET SANITAIRES

Marie-Christine Favrot  
Marie-Hélène Loulergue  
Anne-Marie Fillet

Dossier suivi par :  
Martin Tribout

Ligne directe :  
01 49 77 13 66

Fax direct :  
01 49 77 26 13

E-mail :  
m.tribout@afssa.fr

N. Réf. :  
2010-005

3 FEV. 2010  
39 (SST/APF)



**Monsieur Garnier**  
Président du Comité de la coordination  
de la toxicovigilance  
Département Santé-Environnement  
Institut de veille sanitaire  
12 rue du val d'Osne  
94415 Saint Maurice Cedex

**Objet :** Requête concernant les effets indésirables  
associés à la consommation de thé vert

Maisons-Alfort, le 2 FEV. 2010

Monsieur,

Conformément à la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire du mois de juillet 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) met en œuvre la vigilance sur les compléments alimentaires et s'appuie notamment sur les compétences de l'Institut de veille sanitaire et des Centres antipoison et de Toxicovigilance. Comme évoqué lors du dernier Comité Technique de vigilance sur les compléments alimentaires qui s'est tenu au sein de l'Afssa le 18 novembre 2009, nous vous adressons cette requête afin d'obtenir l'ensemble des signalements d'effets indésirables associés à la consommation de thé vert (*Camellia sinensis*) recueillis dans les Centres Antipoison et de Toxicovigilance.

Vous en remerciant par avance.

La directrice de l'évaluation des risques  
nutritionnels et sanitaires

Marie Christine FAVROT

27-31 AVENUE DU GÉNÉRAL LECLERC  
94701 MAISONS-ALFORT CEDEX  
TÉLÉPHONE : + 33 (0)1 49 77 13 50  
www.afssa.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

### **Annexe 3. Système d'information des CAPTV : date de disponibilité des données**

<b>Centre antipoison et de toxicovigilance</b>	<b>Période d'alimentation de la BNCI</b>
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lille	Janvier 1988 – 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 – aujourd'hui
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

## Annexe 4. Critères de gravité

(Recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans Sicap (version 8.4 du 11/06/2009).

Symptomatologie	Critères de gravité dans le cadre de la toxicovigilance
CARDIOVASCULAIRE	<p>Bradycardie sinusale et bradycardie sinusale sévère (Adulte : <math>\leq 50 \text{ min}^{-1}</math> ; enfant : <math>\leq 80 \text{ min}^{-1}</math> ; nouveau-né : <math>\leq 90 \text{ min}^{-1}</math>)                      Tachycardie sinusale et tachycardie sinusale sévère (Adulte : <math>\geq 140 \text{ min}^{-1}</math> ; enfant : <math>\geq 160 \text{ min}^{-1}</math> ; nouveau-né : <math>\geq 160 \text{ min}^{-1}</math>)                      Salves d'extrasystoles ventriculaires complexes (au moins 6 par minute, à couplage court, polymorphes, répétitives*)                      Allongement QT (QT corrigé <math>&gt; 450 \text{ ms}</math>) avec bradycardie                      Allongement du QRS (<math>\geq 140 \text{ ms}</math>) avec hypotension (<math>&lt; 80 \text{ mmHg}</math>)                      Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital                      BAV III                      Asystolie                      Infarctus du myocarde                      Choc                      Crise hypertensive maligne</p>
RESPIRATOIRE	<p>Toux incessante prolongée durant plus de 15 minutes                      Bradypnée <math>&lt; 10 \text{ min}^{-1}</math>                      Apnée / pause respiratoire                      Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDRA                      Œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumonie, pneumothorax                      Radiographie pulmonaire anormale avec symptômes sévères</p>
DIGESTIF	<p>Hémorragie digestive massive                      Perforation digestive                      Brûlures du 1<sup>er</sup> degré d'une zone critique                      Brûlures du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degrés d'une zone limitée ou étendue                      Dysphagie sévère</p> <p>Endoscopie :                      - Lésions ulcérautes transmucosales, stade IIa                      - Lésions ulcérautes transmucosales, lésions circonférencielles, perforations, stades IIb, III et IV</p>

\* Soit plus de 3 complexes ventriculaires successifs réalisant des salves de TV non soutenues.

Symptomatologie	Critères de gravité dans le cadre de la toxicovigilance
SYSTEME NERVEUX	<p>Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur                      Glasgow 3 à 7                      Dépression ou insuffisance respiratoire                      Agitation extrême                      Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves ou répétées                      Etat de mal convulsif, opisthotonos                      Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés                      Paralysie généralisée ou paralysie affectant les fonctions vitales                      Cécité, surdité</p>
OCULAIRE	<p>Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée)                      Ulcération cornéenne importante                      Perforation cornéenne                      Séquelle permanente</p>
CUTANÉE	<p>Brûlure du 2<sup>e</sup> degré <math>\geq 10\%</math> de la surface corporelle chez l'adulte, <math>\geq 10\%</math> chez l'enfant                      Brûlure du 3<sup>e</sup> degré</p>
MORSURE / PIQURES	<p>Œdème régional extensif                      Œdème extensif touchant le membre et les parties adjacentes                      Localisation critique d'un œdème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures                      Nécrose localisée                      Nécrose étendue                      Douleur extrême</p>

Symptomatologie	Critères de gravité dans le cadre de la toxicovigilance
MUSCLES	Douleur intense ; rigidité extrême, crampes étendues Fasciculations étendues, diffuses Rhabdomyolyse avec ou sans complications (CPK $\geq 1500$ U.L.L <sup>-1</sup> ) Syndrome des loges
REINS	Oligurie, anurie Insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale (débit de filtration glomérulaire $\leq 60$ mL.min <sup>-1</sup> .1,73 m <sup>2</sup> ) Créatinine sérique $\geq 200$ $\mu$ mol.L <sup>-1</sup>
HEMATO	Hémolyse massive Méthémoglobinémie $> 30$ % Troubles de la coagulation sans hémorragie (TP $\leq 30$ % ou IIR $\geq 5$ ) Troubles de la coagulation avec hémorragie Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE	ASAT, ALAT $> 50$ fois la normale Atteinte des facteurs de la coagulation Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME	Acide-base : HCO <sub>3</sub> $< 10$ mmol.L <sup>-1</sup> pH $< 7,15$ ou pH $> 7,60$ Electrolytes : K <sup>+</sup> $< 2,5$ ou $> 7,0$ mmol.L <sup>-1</sup> Hypoglycémie modérée $< 30$ mg.dL <sup>-1</sup> ( $< 1,7$ mmol.L <sup>-1</sup> ) Hyperthermie maligne Hypothermie dangereuse