




# A CONSOMMER AVEC MODÉRATION...

*Société de médecine de Franche-Comté.*

G.Labro, E.Marcu, A.S.Dupond, C.Bernard.  
Service de néphrologie, C.H. Montbéliard.

## CAS CLINIQUE :

- Patient de 57 ans, adressé aux urgences, le 15/12/2009, pour **confusion, anorexie, amaigrissement et vomissements** évoluant depuis 5 jours.
  - **Antécédents :**
    - Un épisode d'**hématurie macroscopique** en 2005 (échographie abdomino-pelvienne normale, cystoscopie normale, résolution spontanée sans récurrence).
    - **Epithélioma baso-cellulaire** pommette droite réséqué en 2006,
    - **Surdité de perception** bilatérale, partielle, secondaire à une exposition professionnelle.
  
    - **Syndrome dépressif majeur,**
    - **Tabagisme** à 40 PA non sevré,
    - **Sevrage éthylique** depuis mars 2009 à priori bien respecté
  
    - **Appendicectomie.**
- 

## CAS CLINIQUE :


### ○ Traitement :

- acamprosate (aotal®)
- diazépam (valium®)
- citalopram (seropram®)

### ○ Clinique :


- TA : 130/80 mmHg, apyrétique,
- Désorientation temporo-spatiale,
- Absence de déficit sensitivo moteur focal,
- Reste de l'examen : normal.

### ○ ECG :

- Rythme sinusal,
  - Inversion des ondes T diffuses,
  - Ondes U.
- 

## CAS CLINIQUE :

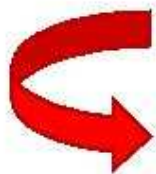
### ○ Biologie :

- NFS plaquettes, bilan coagulation : normal
  - Bilan hépatique : normal
  - Absence de syndrome inflammatoire
  - **Hypokaliémie sévère : 1,8 mmol/L,**
  - **Hypernatrémie : 151 mmol/L,**
  - Calcémie corrigée : dosages normaux,
  - Fonction rénale et ECBU normales,
  - TSH et dosage de la vitamine B12 : normaux,
- 

## CAS CLINIQUE :

- Synthèse syndromique J0 :
  - Hypokaliémie sévère,
  - Déshydratation intracellulaire,
  - Désorientation temporo-spatiale.
- Evolution J1 :
  - Correction de l'hypermnatrémie.
  - Disparition de la désorientation temporo-spatiale.
  - Hypokaliémie à 2 mmol/L.
  - Apparition d'une HTA à 170/90 mmHg.

### Hypothèse diagnostique J1 :



Hypertension artérielle et hypokaliémie

**Hyperminéralocorticisme**



## CAS CLINIQUE :

### Complément du bilan biologique :

- Hypomagnésémie à 0,74 mmol/l,
- Bicarbonates sanguins à J3 : 33 mmol/l,
  
- J1 : - kaliémie à 2 mmol/L  
- ionogramme urinaire : potassium: 22 mmol/l  
sodium : 85 mmol/l
- J3: - kaliémie à 3,2 mmol/L  
- ionogramme urinaire : potassium : 62 mmol/24 H  
sodium : 172 mmol/24 H
  
- Aldostéronémie et Réninémie :  
dosages en décubitus et en orthostatisme : **effondrés.**





|                     | Hyperaldostérisme primaire : maladie de Conn | Hyperaldostéro-nisme secondaire | Hypercorticisme : Syndrome de Cushing | Excès apparent en minéralocorticoïdes |
|---------------------|--|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Plasma              |  |                                 |                                       |                                       |
| Aldostérone couchée | ↑  | ↑                               | N                                     | ↓                                     |
| Rénine couchée      | N  | ↑                               | N                                     | ↓                                     |
| Aldostérone debout  | ↑  | ↑                               | N                                     | ↓                                     |
| Rénine debout       | N  | ↑                               | N                                     | ↓                                     |

**QUELLE EST LA PRINCIPALE HYPOTHÈSE DIAGNOSTIQUE À ÉVOQUER ?  
QU'AVONS-NOUS OMIS LORS DE SON INTERROGATOIRE?**

**Consommation excessive de réglisse :**  
Boissons anisées sans alcool dans le cadre d'un sevrage éthylique.

**1 litres** de pastis sans alcool par jour pendant une durée de **8 mois environ**.

**Intoxication à la glycyrrhizine**



## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

### 1°) Historique :

- 1981 : apparition des boissons anisées sans alcool,
- Incorporation de la réglisse dans les boissons non alcoolisées : conséquence des mesures prises pour limiter les effets de l'alcool,
- La teneur en glycyrrhizine est accrue dans ces boissons par rapport aux « pastis classiques »,
- La potomanie résiduelle dans les suites d'un sevrage éthylique majore le risque d'intoxication,
- Autres causes potentielles : consommation excessive de réglisse sous une autre forme : sucreries, tabac à chiqué...rarement responsable d'une intoxication.

## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

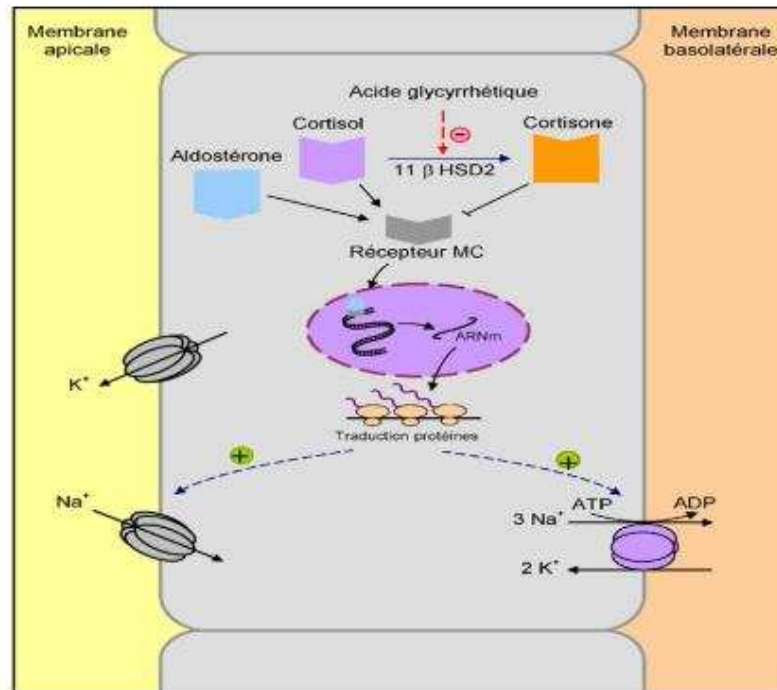
### 2°) Physiopathologie :

- **Acide glycyrrhizique** : principe actif de la réglisse.
- hydrolyse acide : acide glucuronique et **acide glycyrrhétique**.
- Doses toxiques de **0,7 à 1,4 g/l** pour une durée d'intoxication de **2 à 3 mois**
- Doses toxiques :
  - Variations interindividuelles,
  - Moindre pour les sujets cirrhotiques et alcooliques (supérieure à **0,38 g/l**, pour des durées de **10 jours à 2 mois**.)



## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

Tubule rénal distal :  
**Effet**  
« aldostérone like »  
: Stimulation  
compétitive des  
récepteurs de type 1 de  
l'aldostérone, par le  
cortisol.



Delacour H. et al. Le vieil homme et le sirop, Patho Biol (Paris) (2009),

## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

### 3°) Symptomatologie :

- Rétention hydrosodée : HTA, rarement œdème.
- Secondaire à l'hypokaliémie :
  - Atteinte cardiaque : palpitation, malaise.
  - Atteinte des muscles lisses : constipation, iléus paralytique,
  - Néphropathie hypokaliémique : Syndrome polyuro polydypsique.
  - Atteinte des muscles striées :
    - Fatigabilité musculaire, myalgie, crampe,
    - Parésie, paralysie des membres, muscles respiratoires
    - **Rhabdomyolyse**

Zenone T. Rhabdomyolyse liée à une hypokaliémie profonde par intoxication chronique à la glycyrrhizine, Rev Med Interne, 30 (2009) 78-80.

## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

### 4°) Biologie :

- Hypokaliémie, kaliurèse inadaptée  $> 20$  mmol / 24 heures.
- Alcalose métabolique,
- Natriémie normale : phénomène d'échappement,
- Aldostéronémie et réninémie basse

## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

### 5°) Confirmation diagnostique :

- Détermination du **rapport cortisol libre urinaire sur cortisone urinaire**
- Détermination du **rapport tétra-hydro-cortisol (THF) sur tétra-hydro-cortisone (THE) dans les urines.**

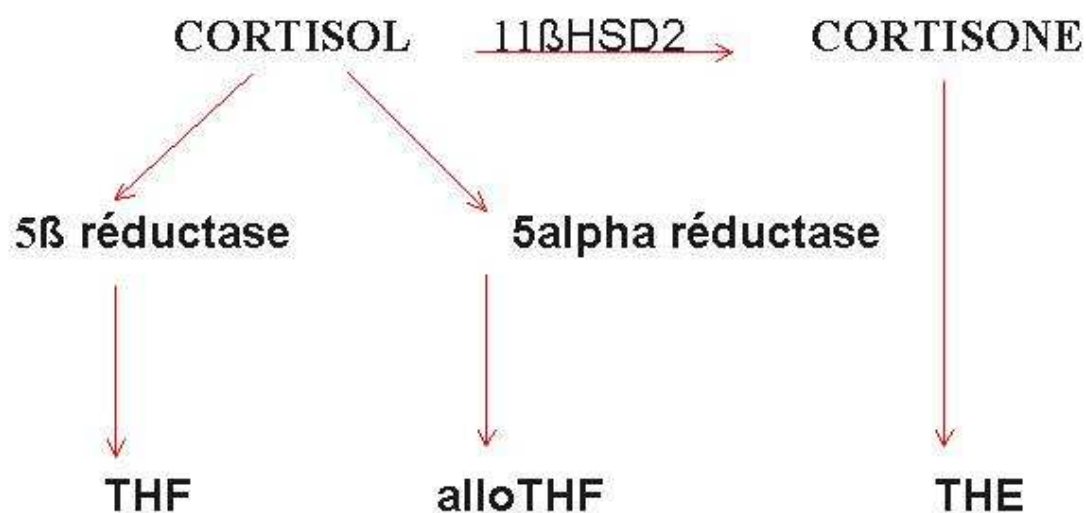


Mesures indirectes  
de l'activité résiduelle de la  
11 $\beta$ Hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2

|                   | Hyperaldostéronisme primaire : maladie de Conn | Hyperaldostéronisme secondaire | Hypercorticisme : Syndrome de Cushing | Excès apparent en minéralocorticoïdes |
|-------------------|--|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Urines            |  |                                |                                       |                                       |
| Aldostérone libre | ↑  | ↑                              | N                                     | ↓                                     |
| Cortisol libre    | N  | N                              | ↑                                     | ↑                                     |
| Cortisone         | N  | N                              | N ou ↑                                | ↓                                     |

## INTOXICATION A LA GLYCYRRHIZINE :

- **Rapport THF+alloTHF /THE : Augmenté**





## DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS SONT A ÉVOQUER DEVANT UN EXCÈS APPARENT EN MINÉRALOCORTICOÏDES

### 1°) Anomalies Génétiques :

#### a) Blocs enzymatiques :

- 11 $\beta$  hydroxylase, 17 alpha hydroxylase,
- **Syndrôme d'excès apparent en minéralocorticoïde** ou **Syndrôme d'Ulick** :
  - Une centaine de cas rapportés,
  - déficit congénital en 11 $\beta$ HSD type 2,
  - transmission autosomique récessive,
  - Déficit enzymatique partiel :
    - HTA à rénine basse découverte à l'âge adulte,
    - Principale hypothèse diagnostique permettant d'expliquer les variation interindividuelle des seuils toxiques lors des intoxications à la glycyrrizine.

Vantghem M.C., 11 $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogénases, Ann d'endocrinologie 68 (2007) 349-356.

## DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS SONT A ÉVOQUER DEVANT UN EXCÈS APPARENT EN MINÉRALOCORTICOÏDES

#### b) Anomalie tubulaire :

- **Syndrôme de Liddle** : mutation activatrice héréditaire du canal sodium épithélial tubulaire distal, sensible à l'amiloride .

Goichot B., Hypokaliémie génétiques, Rev Med Interne 2001, 22 : 255-64.

Fakhouri F., Troubles métaboliques liés à des maladies orphelines, Réanimation 16 (2007) 326-328;

### 2°) Causes iatrogènes :

- Carbénoxolone en spray nasal,
- Crèmes à base de 9- alpha fluoro-prednisolone.

Vantghem M.C., 11 $\beta$ -hydroxystéroïde deshydrogénases, Ann d'endocrinologie 68 (2007) 349-356.

# CAS CLINIQUE : EVOLUTION

## ○ **Thérapeutique :**

- Potassium au PSE 1 gramme par heure.
- Puis diminution progressive des posologies de potassium et relais per os.

## ○ **Evolution au cours de l'hospitalisation :**

- Normalisation de la kaliémie à J7.
- Correction spontanée de la tension artérielle

○ Délire de type paranoïaque .

○ Transfert en psychiatrie .

## ○ **Evolution à un mois :**

- Equilibre tensionnel et kaliémique maintenu



**Confirmation du diagnostic d'intoxication à la glycyrrhizine.**



# CONCLUSION :

○ Un tableau d'hyperminéralocorticisme doit nous faire rechercher une intoxication à la glycyrrhizine.

○ Les mutations de la 11 $\beta$ HSD type 2, pourrait être à l'origine des variations des doses toxiques interindividuelles de la glycyrrhizine.

○ L'acide glycyrrhizique n'est pas accessible à des dosages sanguins et les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic sont des examens compliqués et nécessite le recours à des laboratoires spécialisés.

○ Confirmation diagnostique :

Equilibre tensionnelle et potassique conservés à l'arrêt de la consommation des dérivés de réglisse.



**Pastis sans alcool à consommer quand même avec modération .....**

**Merci de votre attention.**

