

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 février 2014

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

relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

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

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est auto-saisie le 26 septembre 2012 pour la réalisation de l'expertise suivante : risques relatifs à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La « levure de riz rouge » est une moisissure de couleur rouge cultivée sur du riz blanc. Elle est présente dans de nombreux compléments alimentaires destinés à « maintenir une cholestérolémie normale ». Elle contient de la monacoline K également appelée lovastatine, possédant les caractéristiques chimiques et l'activité pharmacologique des statines (inhibition de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase, enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol). Le terme « lovastatine » correspond à la dénomination commune internationale d'une substance pharmacologiquement active, dans le cadre pharmaceutique. Dans cet avis, le terme « monacoline K » désignera la molécule présente dans la « levure de riz rouge » et l'appellation « lovastatine » s'appliquera exclusivement au médicament. La « levure de riz rouge » sera désignée par le sigle LRR.

Les consommateurs, avec ou sans avis médical, utilisent la LRR comme adjuvant ou en substitution des statines.

Trente signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la LRR ont été portés à la connaissance de l'Anses depuis la création de son dispositif de nutrivigilance en 2009. Vingt-cinq de ces signalements sont suffisamment complets pour être analysés.

Dans ce contexte, l'Anses s'est auto-saisie sur les risques relatifs à la présence de LRR dans les compléments alimentaires. Cette expertise s'appuie sur une analyse de la littérature et des cas cliniques rapportés dans le cadre de la nutrivigilance.

Dans l'analyse menée, l'effet de la LRR sur la baisse de la cholestérolémie, qui a été examinée par l'EFSA (*European Food Safety Authority*) dans le cadre des allégations, n'a pas été évalué.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à des rapporteurs externes et au groupe de travail pérenne « Nutrivigilance ». Les travaux ont été discutés en groupe de travail d'un point de vue méthodologique et scientifique, lors des réunions du 28 mars 2013, 26 avril 2013, 14 mai 2013 et 11 juin 2013. Les conclusions ont été adoptées électroniquement par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 20 juin 2013. Les conclusions du groupe de travail ont été présentées, discutées et validées au CES « Nutrition humaine » lors de la réunion du 27 juin 2013. L'avis a été soumis à consultation publique entre le 17 octobre et le 15 décembre 2013. Les éléments ayant émergé lors de cette consultation ont ensuite été intégrés.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Caractérisation de l'ingrédient

3.1.1. « Levure de riz rouge »

La LRR est utilisée traditionnellement en Chine à des fins culinaires comme colorant alimentaire ou thérapeutiques pour l'amélioration de la digestion et de la circulation sanguine. Il s'agit d'un champignon microscopique cultivé sur du riz cuit (Ma *et al.* 2000). Le riz ainsi fermenté prend une couleur rouge due à des pigments fongiques. Ce champignon appartient à la classe des Ascomycètes, à l'ordre des Eurotiales, à la famille des Monascaceae et au genre *Monascus*.

La LRR préparée traditionnellement (*Hung-ch'u*, *Hongqu*, *Angkak* ou encore *Beni Koji*) est le produit d'une fermentation utilisant un mélange de plusieurs espèces du genre *Monascus*, l'espèce majoritaire étant *Monascus purpureus* Went, découverte en 1895. Les autres espèces représentées sont *Monascus ruber* van Tieghem, *Monascus fuliginosus* Sato, *Monascus pilosus* Sato et *Monascus albidus* Sato (Zhang *et al.* 1999). Soixante-cinq souches sont actuellement déposées à l'ATCC (*American Type Culture Collection*). La plupart de ces souches appartiennent à trois espèces : *M. pilosus*, *M. purpureus* et *M. ruber* (Lin *et al.* 2008; Park *et al.* 2004). Il existe actuellement sur le marché des préparations non traditionnelles de LRR pouvant être présentes dans des compléments alimentaires visant à réduire la cholestérolémie.

3.1.2. Monacolines

Les champignons du genre *Monascus* sont producteurs de composés appelés monacolines, parmi lesquels la monacoline K est majoritaire. Cette dernière est présente sous deux formes (figure 1) : la forme lactone et la forme ouverte acide, la conversion vers l'une ou l'autre de ces deux formes étant pH-dépendante (Ma *et al.* 2000; Nigović *et al.* 2013).

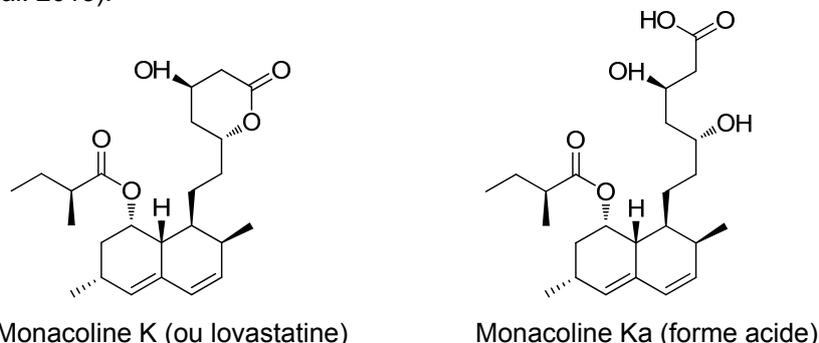


Figure 1 : Structure moléculaire de la monacoline K et de sa forme acide

La monacoline K présente les mêmes caractéristiques pharmacologiques que les statines. Elle inhibe une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol, la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, d'où son action hypocholestérolémiante (Endo 1979; Gordon *et al.* 2010).

Plusieurs autres monacolines ont été identifiées dans les compléments alimentaires contenant de la LRR présents sur le marché (cf. annexe 1), notamment la monacoline J, la monacoline L (précurseur de la monacoline J), la déhydromonacoline K et la dihydromonacoline K. Leur action pharmacologique est peu documentée (Ma *et al.* 2000).

3.1.3. Autres composés contenus dans la LRR

3.1.3.1. Acides gras

Les acides gras retrouvés dans la LRR (2,84 %) sont des acides gras saturés (acides palmitique, stéarique et eicosanoïque) et insaturés (acides oléique, linoléique et linoléinique) en proportions équivalentes (Ma *et al.* 2000).

3.1.3.2. Pigments et citrinine

Les pigments produits par *Monascus purpureus* forment un groupe de métabolites secondaires appartenant à la famille des azaphilones. Les six principaux sont divisés en trois groupes :

- les pigments orange : monascorubrine et rubropunctatine ;
- les pigments rouges : monascorubramine et rubropunctamine ;
- les pigments jaunes : ankaflavine et monascine (Feng *et al.* 2012; Juzlovà *et al.* 1996; Patakova 2012; Sabater-Vilar *et al.* 1999).

Parmi ces métabolites colorés figure également la citrinine (figure 2), une mycotoxine produite par plusieurs espèces de champignons appartenant aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* ou *Monascus* (Elsawi *et al.* 2012).

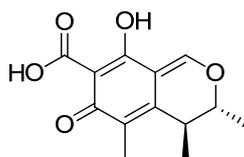


Figure 2 : Structure moléculaire de la citrinine

La citrinine peut être présente dans les céréales entreposées, mais aussi dans d'autres produits végétaux tels que les haricots, les fruits, les jus de fruits ou de légumes, les plantes à caractère médicinal ou condimentaire, les épices et les produits laitiers avariés (EFSA 2012).

3.1.3.3. Divers

La composition globale de la LRR mentionne notamment la présence d'amidon, de protéines, de fibres, de minéraux (phosphore, sodium, calcium, fer, magnésium) et d'éléments traces (aluminium, manganèse, cuivre, argent). Elle contient également des stérols, dont le β -sitostérol, le campestérol et le stigmastérol (Heber *et al.* 1999; Liu *et al.* 2006; Ma *et al.* 2000).

3.1.4. Teneurs

3.1.4.1. Monacolines

Il est très difficile de connaître les quantités exactes de monacolines présentes dans les compléments alimentaires contenant de la LRR. Elles sont rarement indiquées par les fabricants et ne sont pas standardisées (Gordon *et al.* 2010).

Il est à noter qu'il n'existe pas de méthode de mesure officielle des monacolines totales. Par ailleurs, leur présence dans la LRR dépend de la souche de *Monascus* utilisée et des conditions de fermentation (Liu *et al.* 2006).

Gordon *et al.* (2010) ont mesuré et comparé les concentrations en monacoline K, monacoline K acide et monacolines totales contenues dans 12 compléments alimentaires à base de LRR (600 mg de LRR par gélule). Les résultats montrent une forte variabilité de la concentration en monacolines d'un complément alimentaire à l'autre (de 0,10 à 10,09 mg/gélule pour la monacoline K, de 0 à 2,30 mg/gélule pour la monacoline K acide et de 0,31 à 11,15 mg/gélule pour les monacolines totales). Cette variabilité est plus

forte encore si l'on considère la dose quotidienne de monacolines consommée (de 0,20 à 14,54 mg/j pour la monacolone K, de 0 à 9,19 mg/j pour la monacolone K acide et de 0,62 à 24,71 mg/j pour les monacolines totales).

Un article récent d'UFC-Que Choisir rapporte les résultats du dosage de la monacolone K (lactone et forme acide) dans 10 compléments alimentaires. Les concentrations varient de 1,39 à 11,59 mg/gélule et les quantités consommées de 1,59 à 11,59 mg/j (Vennetier 2012).

La variabilité de la composition des compléments alimentaires contenant de la LRR s'exprime aussi par une teneur en monacolone K acide parfois plus élevée que celle en monacolone K, par exemple 1376 µg/mL et 486 µg/mL respectivement (Mornar *et al.* 2013; Nigović *et al.* 2013).

3.1.4.2. Citrinine

La citrinine a été dosée dans la LRR à des concentrations très variables. L'étude de Gordon *et al.* (2010) montre sa présence dans un tiers des produits testés, variant de 14,3 à 114,2 µg/gélule (écart-type de 38,2) et de 28,5 à 228,3 µg/j (écart-type de 76,3).

Dans l'article d'UFC-Que Choisir, pour huit des dix échantillons analysés, la présence de citrinine n'a pas été détectée. En revanche, pour les deux autres échantillons, les concentrations mesurées étaient de 310 et de 1900 µg/kg. La limite de détection de la méthode utilisée était de 15 µg/kg (Vennetier 2012).

Sabater-Vilar *et al.* (1999) ont détecté la présence de citrinine dans les 12 échantillons de LRR testés, à des concentrations variant de 200 à 17100 µg/kg.

Au Japon, la concentration maximale de citrinine autorisée dans la LRR est de 200 µg/kg (Chen et Hu 2005).

Il est à noter que les concentrations de citrinine présentes dans les graines destinées à la consommation alimentaire humaine peuvent atteindre 420 µg/kg. Concernant les autres denrées alimentaires, les concentrations rapportées varient jusqu'à 42 µg/kg dans les produits céréaliers, 355 µg/kg dans les plantes à caractère médicinal ou condimentaire et 0,2 µg/L dans les jus de fruits et de légumes (EFSA 2012).

L'absence de citrinine dans les compléments alimentaires contenant de la LRR n'est pas systématiquement contrôlée. Il est à noter que certaines souches de *Monascus* n'en produisent pas. De nouvelles approches visent à diminuer les concentrations de citrinine sans modifier les concentrations en monacolone K mais nécessitent d'être approfondies. Un traitement par la chaleur permet en effet de dégrader la citrinine, mais un des produits obtenus, la citrinine H1, est dix fois plus cytotoxique que la citrinine elle-même (Jia *et al.* 2010; Lee *et al.* 2007; Lin *et al.* 2008).

3.1.5. Sources de variabilité

L'inconstance des concentrations des différents composants de la LRR s'explique en partie par l'absence de méthode de production standardisée. Les teneurs en monacolines et citrinine varient considérablement selon la souche de *Monascus* (Chen et Hu 2005). Les procédés de fermentation et les conditions de culture (milieu, température) sont variables. Les teneurs en monacolines peuvent également dépendre de phénomènes de dégradation dans les échantillons (Li *et al.* 2005).

A l'instar des substances issues de sources naturelles qui présentent une composition chimique complexe, une standardisation de la LRR est difficile (Gordon *et al.* 2010).

Par ailleurs, la monographie de contrôle de la lovastatine figurant dans la Pharmacopée Européenne recommande le dosage de la forme lactonique par chromatographie liquide avec détection spectrophotométrique, la forme acide étant considérée comme une impureté avec une teneur limite de 0,3 % dans la lovastatine pure. Même si les fabricants se réfèrent à cette monographie, la teneur en monacolone K dans la LRR serait potentiellement sous-estimée du fait de la non prise en compte de la forme acide.

Selon l'EFSA (*European Food Safety Authority*), la méthode de choix pour le dosage de la citrinine est la chromatographie liquide haute performance couplée à une détection par fluorescence, avec une limite de détection de 0,1 µg/kg. Néanmoins, l'analyse de la citrinine est difficile du fait de son instabilité à la chaleur dans plusieurs solvants organiques (EFSA 2012). Des méthodes pour le dosage simultané des deux formes de monacolone K et de la citrinine dans la LRR tendent à se développer et nécessitent d'être standardisées (Mornar *et al.* 2013; Nigović *et al.* 2013).

Il semblerait que la LRR traditionnellement consommée en Asie présente une faible teneur en monacolines, du fait du procédé traditionnel de fermentation (Juzlovà *et al.* 1996; Lin et Demain 1991; Seenivasan *et al.* 2008). Dans une étude récente, la teneur en monacolone K dans des préparations artisanales, comparée à

celle de compléments alimentaires, était très faible (4,4 vs 510 µg/g) voire indétectable (Mornar *et al.* 2013). D'après Zhang *et al.* (1999), la LRR traditionnelle se rapporte à des préparations renfermant moins de 0,005 % de monacoline K. Un brevet déposé en 1999 concerne une LRR « améliorée » dénommée Xuezhikang[®], obtenue par fermentation de la souche mutante *Monascus purpureus* Went CGMCC N°0272, revendiquant au minimum 0,05 % de monacoline K dans le produit final, soit dix fois plus que le produit obtenu traditionnellement (Zhang *et al.* 1999). Cette LRR « améliorée » revendique également des propriétés hypotriglycéridémiantes et hypocholestérolémiantes supérieures à celles de la LRR traditionnelle.

3.2. Pharmacologie

3.2.1. Statines

L'action pharmacologique des composants de la LRR, notamment les monacolines, est peu documentée. Néanmoins, la classe pharmacologique des statines à laquelle appartient la monacoline K a fait l'objet d'études pharmacologiques développées.

Les statines constituent une famille de médicaments inhibant la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Cette enzyme catalyse une étape précoce de la synthèse hépatique du cholestérol (figure 3) : la transformation de l'HGM-CoA en acide mévalonique, précurseur des terpènes et des stérols (Chen *et al.* 2012).

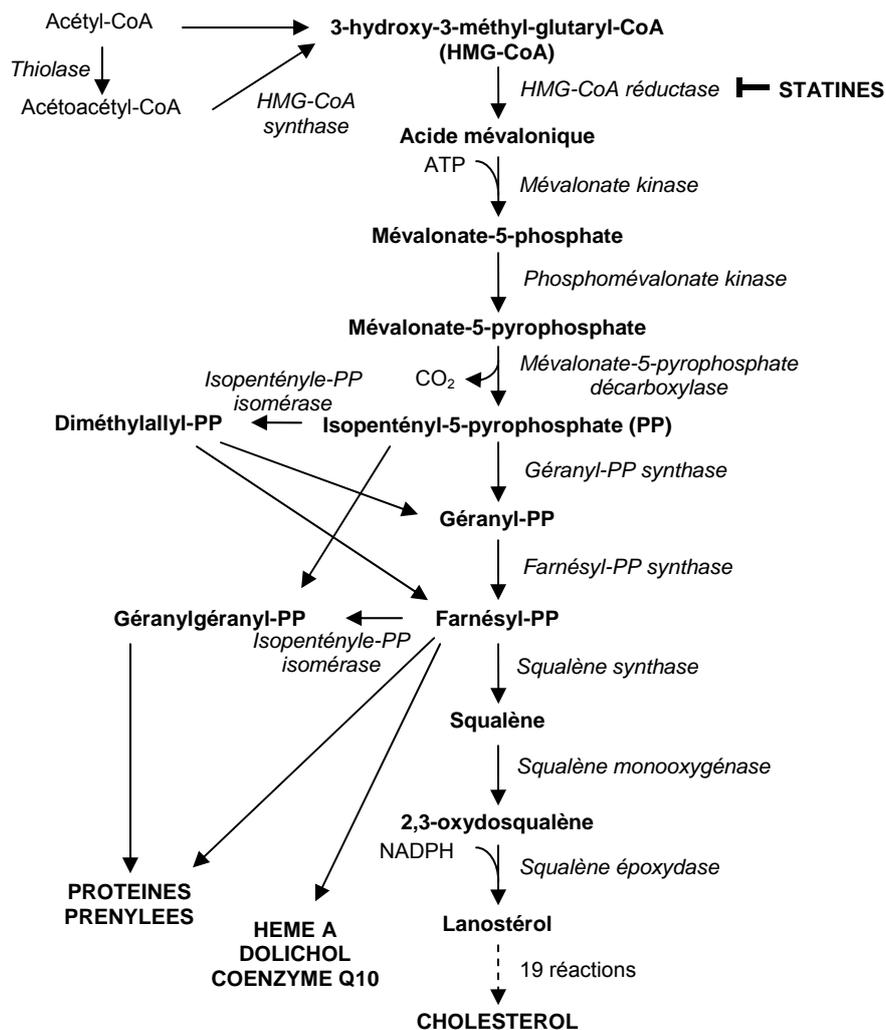


Figure 3 : Voie de synthèse du cholestérol chez l'Homme

L'effet hypolipémiant résulte d'une inhibition compétitive de l'HMG-CoA réductase qui a pour conséquence une diminution de la synthèse du cholestérol intracellulaire. Celle-ci induit l'expression des récepteurs LDL (*Low Density Lipoprotein*) à la surface des hépatocytes. Il en résulte une diminution des concentrations de LDL-cholestérol circulant (Schachter 2005).

Les statines provoquent également une baisse des concentrations plasmatiques de l'apolipoprotéine B, des VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et des triglycérides (Wierzbicki *et al.* 2003).

Dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, la prise d'un complément alimentaire contenant de la LRR et apportant environ 5 mg de monacoline K réduit significativement la cholestérolémie (diminution du LDL-cholestérol) par rapport au placebo. Le même effet avait été observé avec 20 à 40 mg de lovastatine. Ces résultats suggèrent que certains composants de la LRR, en premier lieu les autres monacolines, ont des effets pharmacologiques additifs ou synergiques (Heber *et al.* 1999).

3.2.2. Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 (ou ubiquinone) est une molécule lipophile ubiquitaire localisée dans la membrane interne des mitochondries et synthétisée à partir de l'acide mévalonique (figure 3). Il participe au fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ses propriétés antioxydantes se traduisent par l'inhibition de l'oxydation des protéines, de l'ADN et des lipides.

L'administration de statines est susceptible d'induire une diminution des taux de coenzyme Q10. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un lien entre cette diminution et les atteintes musculaires liées aux statines. De fait, plusieurs études montrent une diminution des concentrations de coenzyme Q10 dans le sérum et dans les tissus musculaires après administration de statines, mais l'effet d'une supplémentation en coenzyme Q10 sur les atteintes musculaires reste controversé. Il apparaît que le vieillissement entraîne une plus forte diminution des concentrations de coenzyme Q10 que les statines elles-mêmes (Deichmann *et al.* 2010).

L'absence de données chez l'Homme sur la prise concomitante de LRR avec du coenzyme Q10 ne permet pas de justifier cette association pour une éventuelle réduction des effets indésirables, bien que des compléments alimentaires associent ces deux ingrédients.

3.2.3. Dolichol

La diminution de la synthèse d'acide mévalonique provoque également une déplétion en dolichol (figure 3) qui joue un rôle important dans la glycosylation des protéines. Cette glycosylation est essentielle à la formation de protéines et de récepteurs matures et fonctionnels (Bektas et Rubenstein 2011).

3.3. Pharmacocinétique et interactions

3.3.1. Données de pharmacocinétique

Pour chaque élément de pharmacocinétique de la monacoline K non documenté, les données de pharmacocinétique de la lovastatine sont mentionnées à titre indicatif.

La cinétique de la monacoline K et de sa forme acide est linéaire après administration de LRR en dose unique. Il n'y a pas d'accumulation significative observée après des doses multiples (Chen *et al.* 2012). La concentration plasmatique maximale des deux formes de la monacoline K, fortement liées aux protéines plasmatiques humaines (plus de 95 %), est atteinte deux heures après administration.

L'étude de Chen *et al.* (2013) portant sur 14 volontaires sains montre que l'absorption intestinale de la monacoline K contenue dans la LRR est plus forte que celle de la lovastatine pure. Par ailleurs, lorsque cette monacoline K est ingérée sous forme de LRR, sa concentration maximale et l'aire sous la courbe sont augmentées et le temps maximal diminué par rapport aux paramètres observés avec la lovastatine.

La biodisponibilité de la lovastatine est estimée inférieure à 5 % (Chen *et al.* 2013). Elle est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et est hydrolysée *in vivo* par une estérase en forme acide active (β -hydroxy-acide), elle-même métabolisée par le cytochrome P450 2C8 (CYP2C8). En plus de cette hydrolyse, la lovastatine

est oxydée par le CYP3A4 pour donner plusieurs métabolites, la 6 β -hydroxy-lovastatine, la 6'-exométhylène-lovastatine et la 3''-hydroxy-lovastatine (Chen *et al.* 2012; Wang *et al.* 1991). Elle a une demi-vie d'élimination de trois heures et est excrétée majoritairement dans les fèces (seulement 10 % dans l'urine) après administration orale chez l'Homme (Schachter 2005).

3.3.2. Interactions

Du fait du manque de données, la plupart des interactions potentielles avec la LRR sont déduites des interactions connues avec les statines (Chen *et al.* 2012). La LRR ne contenant pas uniquement de la monacoline K, ces déductions doivent être considérées avec prudence.

3.3.2.1. Modification des concentrations de certains médicaments

Chen *et al.* (2012) ont comparé des paramètres pharmacocinétiques d'extraits de LRR (Cholestin[®], LipoCol Forte[®] et Xuezhikang[®]) et de la lovastatine, pour une même concentration (25 μ M de monacoline K/lovastatine), sur plusieurs monooxygénases à cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et la P-gp. Les extraits inhibent les six cytochromes et la P-gp avec une activité plus forte que la lovastatine. Plus particulièrement, deux des produits testés (LipoCol Forte[®] et Xuezhikang[®]) apparaissent être des inhibiteurs puissants du CYP1A2 et du CYP2C19, suggérant un risque d'interaction potentielle avec des médicaments principalement métabolisés par ces enzymes (vérapamil et clopidogrel par exemple).

3.3.2.2. Modification des concentrations de la monacoline K

La consommation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp (fibrates, antifongiques azolés, macrolides, anti-arythmiques, inhibiteurs de la protéase, jus de pamplemousse, *etc.*) avec la LRR peut augmenter significativement la concentration plasmatique des deux formes de monacoline K (Chen *et al.* 2012).

Avec le gemfibrozil, un inhibiteur du CYP2C8, les concentrations plasmatiques de la monacoline K acide peuvent être augmentées, sans affecter celles de la monacoline K (Chen *et al.* 2012).

3.3.2.3. Modification des concentrations de la lovastatine

Lorsque la lovastatine est administrée pendant un repas, son absorption intestinale est augmentée de 50 % environ, alors que les pectines et le son d'avoine la diminuent (Lachenmeier *et al.* 2012).

3.4. Toxicologie

3.4.1. « Levure de riz rouge »

Il n'existe qu'une seule étude chez le rat Wistar (n = 5/sexe/groupe pour l'étude de toxicité aiguë et n = 6/sexe/groupe pour l'étude de toxicité subchronique) recevant par l'alimentation une supplémentation en LRR contenant 0,05 % de monacoline K. Aucune forme de toxicité n'a été observée sur le poids corporel ou les paramètres sanguins. L'histologie réalisée sur les organes étudiés (foie, poumons, cerveau, rate, cœur, testicules, reins et ovaires) n'a montré aucune différence significative par rapport aux témoins (Kumari *et al.* 2009).

3.4.2. Lovastatine

Le manque de données de toxicologie sur la LRR conduit à analyser les études menées sur la lovastatine. La toxicité des autres monacolines contenues dans la LRR est inconnue.

3.4.2.1. Toxicité systémique

Les données de toxicité animale ont fait l'objet de rares publications. Les résultats disponibles sont issus des études réalisées dans le cadre du développement industriel des statines.

MacDonald et Halleck (2004) ont repris les principales données de toxicité précliniques. Les effets décrits sont observés pour des doses élevées (plus de 100 mg/kg/j) de lovastatine. Les principaux organes cibles sont :

- le foie, avec une nécrose centrolobulaire chez le lapin, des altérations cellulaires et une hyperplasie des canaux biliaires chez le rat, ainsi qu'une augmentation des transaminases chez le chien ;
- le rein, avec une dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires proximales chez le lapin ;
- le pré-estomac, avec une hyperplasie et une hyperkératose de la muqueuse gastrique non glandulaire chez le rat et la souris (partie anatomique spécifique du rongeur) ;
- les muscles squelettiques, avec une dégénérescence musculaire chez le rat ;
- le système nerveux central et particulièrement les cellules vasculaires endothéliales, avec des lésions du nerf optique secondaires à une ischémie chez le chien.

Il a également été rapporté chez le chien des opacités du cristallin évoluant en cataracte et plus rarement des anomalies testiculaires (baisse du poids des testicules, dégénérescence des cellules épithéliales séminifères, un trouble de la maturation des spermatocytes...) sans modification des concentrations sériques des hormones sexuelles (MacDonald et Halleck 2004).

3.4.2.2. Génotoxicité et potentiel cancérigène

Chez le rat recevant de la lovastatine, l'apparition de tumeurs spontanées, notamment des adénomes pulmonaires et papillomes squameux du pré-estomac, est augmentée. Aucune donnée ne rapporte une activité génotoxique de la lovastatine *in vitro* ou *in vivo*, indiquant l'absence de potentiel mutagène ou clastogène. Par conséquent, l'augmentation de l'apparition des tumeurs est le résultat d'un mécanisme non génotoxique (MacDonald et Halleck 2004).

3.4.2.3. Reprotoxicité

Les statines sont classées par la FDA (*Food and Drug Administration*) en catégorie X, signifiant que sur la base d'études animales et/ou de données humaines, un risque fœtal a pu être observé (Mc Donald 2004). Il convient de nuancer ce point. Les études réalisées chez l'animal (rat et lapin) avec la lovastatine ont mis en évidence, pour une administration durant la période sensible de la gestation, la survenue de malformations, de variations squelettiques ainsi que des retards d'ossification pour des doses très élevées (400 et 800 mg/kg/j) ayant entraîné une forte toxicité maternelle avec une diminution de la consommation alimentaire, une baisse de poids très significative des mères traitées et l'apparition de lésions du pré-estomac chez le rat. Il a été montré que les anomalies squelettiques embryonnaires susceptibles d'apparaître à partir de 100 mg/kg/j n'étaient pas dues à un effet tératogène direct mais résultaient du mécanisme d'action pharmacologique des statines (rôle central du cholestérol dans l'élaboration des membranes cellulaires) puisqu'une supplémentation en mévalonate supprimait les effets embryonnaires (Lankas *et al.* 2004; MacDonald et Halleck 2004).

3.4.3. Citrinine

3.4.3.1. Toxicité systémique

Une étude réalisée avec des extraits secs de citrons contaminés par différentes concentrations non précisées de citrinine chez des rats mâles Wistar (n = 10/groupe) a montré, après gavage, une toxicité rénale chez les animaux traités sur la base de l'élévation de certains biomarqueurs (urée et créatinine sériques) et d'atteintes histologiques (de l'atrophie de quelques corpuscules rénaux à des dégénérescences tubulaires) mais avec une grande imprécision sur les doses de citrinine réellement administrées (Elsawi *et al.* 2012).

Une autre étude portant sur 15 chiens (onze femelles et quatre mâles) recevant une dose unique de citrinine par voie intraveineuse (5 ou 20 mg/kg) a mis en évidence des lésions rénales. La néphrotoxicité se manifestait à la dose de 20 mg/kg par une protéinurie, une glycosurie ainsi qu'une diminution de l'excrétion du phosphore, de la clairance de l'inuline et de la circulation rénale. La toxicité de la citrinine s'exerçait sur les tubules proximaux par détérioration des mitochondries. Des études *in vitro* ont montré que la citrinine produisait des effets sur le fonctionnement de la mitochondrie et la biosynthèse de macromolécules qui aboutissent à la mort cellulaire (Krejci *et al.* 1996).

3.4.3.2. Génotoxicité et potentiel cancérogène

Les données de génotoxicité montrent l'absence de propriétés mutagènes de la citrinine avec le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique. En revanche, après biotransformation dans des hépatocytes, la citrinine induit une réponse mutagène dose-dépendante sur les souches TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium* (Sabater-Vilar *et al.* 1999).

La propriété clastogène de la citrinine est bien documentée *in vitro*, avec un test des micronoyaux positif sur cellules V79, lymphocytes humains et cellules HepG2. L'apparition d'anomalies chromosomiques (cassure de chromatides par exemple) a été observée chez la souris mâle BALB/c recevant par voie orale des doses de 100 µg/kg p.c. deux fois par semaine pendant huit semaines. Un potentiel aneugène a également été mis en évidence (Chang *et al.* 2011).

La survenue de tumeurs rénales (adénomes) a été rapportée chez le rat mâle F344 après administration orale de citrinine pendant 80 semaines (EFSA 2012; IARC 1986).

Dans le cadre réglementaire du médicament, la teneur en impuretés génotoxiques ne doit pas amener à dépasser en apport la valeur limite de 1,5 µg/j selon le principe du TTC (*Threshold of Toxicological Concern*) défini par l'Agence européenne du médicament (EMA 2006; EMA 2013). Dans les compléments alimentaires contenant de la LRR, la teneur en citrinine peut conduire au dépassement de cette valeur (*cf.* paragraphe 3.1.4.2).

3.4.3.3. Reprotoxicité

Les effets de la citrinine sur les fonctions de reproduction ont fait l'objet de diverses études. Il a été montré *in vitro* sur blastocystes de souris ICR que la citrinine est un inducteur d'apoptose après traitement par une concentration de 15 ou 30 µM pendant 24 h conduisant *in vivo* à une diminution de l'implantation et de la viabilité embryonnaire, selon un mécanisme non élucidé (Chan et Shiao 2007).

Une fœtotoxicité a été rapportée chez la rate Wistar gestante (n = 10/groupe) recevant par l'alimentation de la citrinine, à raison de 10 mg/kg/j pendant 15 jours. Les fœtus présentaient des atteintes hépatiques modérées (dégénérescence vacuolaire observée dans quelques hépatocytes) et rénales sévères (dégénérescence et nécrose tubulaires) confirmant l'existence d'un passage transplacentaire (Singh *et al.* 2008).

Par ailleurs, il a été montré chez la souris mâle recevant par voie intrapéritonéale différentes doses de citrinine (0,0625, 0,625 et 6,25 mg/kg/j) pendant sept jours une élévation relative significative du poids des testicules, des épидидymes, des vésicules séminales et des glandes préputiales. Parallèlement, des diminutions de la production de spermatozoïdes et de testostérone sérique ont été rapportées, induisant une baisse de la fertilité et du potentiel de reproduction. Ces effets ont été observés dès la première dose testée, ne permettant pas de définir une dose sans effet (Qingqing *et al.* 2012).

3.5. Données cliniques

3.5.1. « Levure de riz rouge »

3.5.1.1. Cas de nutrivigilance

Depuis la création de son dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 31 mai 2013, l'Anses a reçu trente signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la LRR. Deux ont été reçus en 2010, quatre en 2011, dix-huit en 2012 et six en 2013. Cinq de ces signalements ont été considérés comme non recevables en raison d'informations manquantes (concernant par exemple les dates de début et de fin de prise du complément alimentaire).

Afin de permettre d'identifier le rôle de la LRR dans les signalements reçus, l'Anses a analysé l'imputabilité des vingt-cinq cas déclarés recevables en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2011).

Parmi les vingt-cinq cas examinés (quinze femmes et dix hommes, âge médian de 59 ans) :

- deux cas ont été jugés d'imputabilité très vraisemblable (14) ;
- dix cas ont été jugés d'imputabilité vraisemblable (13) ;
- huit cas ont été jugés d'imputabilité possible (12) ;
- quatre cas ont été jugés d'imputabilité douteuse (11) ;
- un cas a été jugé d'imputabilité exclue (10).

Les cas, le type d'effet et les imputabilités établies sont détaillés dans le tableau 1. Les effets indésirables portés à la connaissance de l'Anses sont principalement d'ordre musculaire (neuf cas) et hépatique (huit cas). Deux cas de manifestation allergique ont également été rapportés.

Parmi les douze cas d'imputabilité très vraisemblable et vraisemblable (figure 4), figurent une majorité d'atteintes musculaires dont une associée à des douleurs articulaires, trois atteintes hépatiques (augmentation des transaminases) associées ou non à une atteinte musculaire, un cas de dermatologie (syndrome de Stevens-Johnson) et un cas de gastro-entérologie (colite).

Il est à noter que les neuf cas d'atteinte musculaire sont tous d'imputabilité très vraisemblable ou vraisemblable.

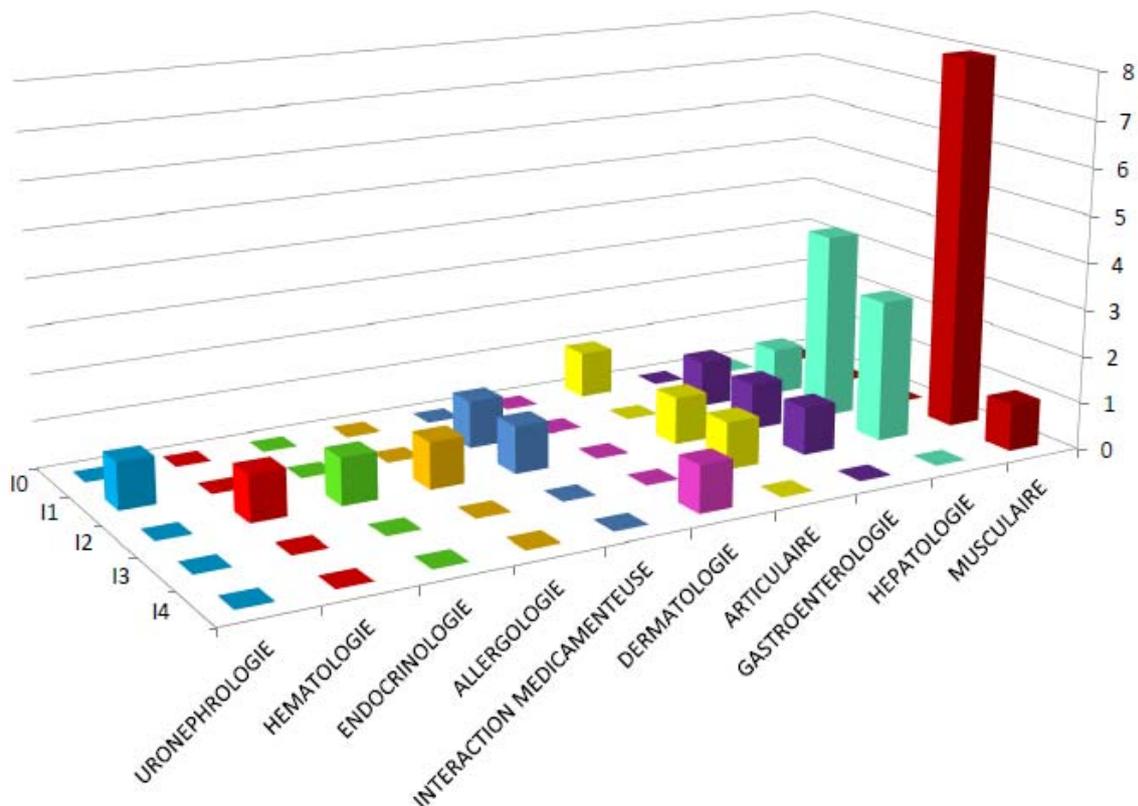


Figure 4 : Diagramme des cas de nutrivigilance selon le type d'effet et l'imputabilité

Tableau 1 : Analyse de l'imputabilité d'effets indésirables déclarés à l'Anses impliquant des compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge »

Référence ¹	Type d'effet	Effet grave ²	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2012-238	myalgies	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S3 : absence d'autre étiologie	très vraisemblable
2013-063	syndrome de Stevens-Johnson	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S3 : absence d'autre étiologie	très vraisemblable
2010-068	augmentation de la créatine phosphokinase	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2011-070	myalgies et douleurs articulaires	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-014	augmentation des transaminases	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-029	rhabdomyolyse	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-045	myalgies	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-217	nausées, faiblesse musculaire, augmentation des transaminases	oui	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-225	colite	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-226	crampes musculaires	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-227	myalgies	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2013-062	augmentation des transaminases et de la créatine phosphokinase	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2010-078	perturbation du bilan hépatique, hépatosidérose	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2011-046	pancréatite aiguë	oui	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible

¹ Les numéros correspondent aux références des signalements d'effets indésirables enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

² Selon la définition d'un effet indésirable grave donnée par l'article R1323-3 du Code de la Santé Publique

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0228

Référence ¹	Type d'effet	Effet grave ²	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2012-046	purpura rhumatoïde, manifestation articulaire inflammatoire, cytolyse hépatique	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2012-223	diminution de l'INR (<i>International Normalized Ratio</i>)	non	C1 : délai peu compatible et évolution non interprétable S3 : absence d'autre étiologie	possible
2012-224	augmentation des transaminases, douleur épigastrique	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2013-061	thrombopénie	oui	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2013-080	œdèmes, urticaire diffuse	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2013-089	cytolyse hépatique	oui	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2011-053	réduction de la dépackinémie (induction enzymatique)	non	C1 : délai inconnu et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	douteuse
2011-056	dégradation de dysautonomie avec diarrhée motrice	oui	C1 : délai peu compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	douteuse
2012-016	diminution de la fonction rénale	oui	C1 : délai peu compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	douteuse
2012-044	hépatite aiguë	non	C2 : délai inconnu et évolution suggestive S0 : autre étiologie très probable	douteuse
2012-222	tendinite	non	C0 : délai incompatible	exclue

Il est à noter que les autres Etats membres de l'Union Européenne dans lesquels des compléments alimentaires contenant de la LRR sont commercialisés, notamment Chypre, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la Pologne et la République Tchèque, ne possèdent pas de système de collecte des signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de tels produits. Les données sur les effets indésirables associés à la consommation de LRR ne sont donc pas répertoriées dans ces pays.

En Italie, le système de surveillance des produits naturels de santé a collecté, entre avril 2002 et mai 2013, 38 cas d'effets indésirables survenus après la consommation de compléments alimentaires contenant de la LRR. Ces cas sont de nature musculaire (13 cas), digestive (9 cas), hépatique (8 cas) ou dermatologique (8 cas). Quatre cas d'atteintes musculaires ont fait l'objet d'une publication, évoquée dans le paragraphe 3.5.1.2.1 (Lapi *et al.* 2008). L'imputabilité des autres cas n'a pas été précisée.

3.5.1.2. Cas issus de la littérature

3.5.1.2.1. Cas isolés d'effets indésirables

Des cas isolés d'effets indésirables d'ordre musculaire, hépatique ou neurologique sont rapportés dans la littérature. Ceux-ci sont résumés dans le tableau 2. Pour la plupart des cas, l'attribution à la LRR des effets indésirables rapportés est probable compte tenu d'antécédents médicaux semblables sous statine et de la réversibilité des effets à l'arrêt du produit. Ces effets indésirables sont les mêmes que ceux observés avec les statines.

Le cas de neuropathie périphérique concerne un homme de 63 ans qui prenait de la LRR (dose inconnue) en automédication depuis quatre à six ans, après une intolérance aux statines. Le patient suivait également un traitement par imatinib, à raison de 400 mg/j, depuis trois ans. Les symptômes neurologiques ont régressé trois mois après l'arrêt de la LRR et ne sont pas réapparus. L'imatinib n'a jamais été arrêté. Les neuropathies périphériques sont des effets indésirables rares des statines (Kumari *et al.* 2013).

Les deux cas d'atteinte hépatique décrits dans le tableau 2 sont caractérisés par une forte augmentation des transaminases (jusqu'à 24 fois la valeur normale) (Grieco *et al.* 2009; Roselle *et al.* 2008). Il est à noter que dans le cas décrit par Grieco *et al.* (2009), la patiente avait déjà présenté une augmentation modérée des transaminases sous lovastatine.

Prasad *et al.* (2002) ont rapporté un cas de rhabdomyolyse chez une femme de 28 ans. Celle-ci prenait en automédication de la LRR alors qu'elle était sous ciclosporine en raison d'une transplantation rénale. La ciclosporine, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a probablement provoqué l'augmentation des concentrations sériques de la LRR en bloquant son métabolisme. Une interaction entre les deux produits a été suspectée.

Les autres cas d'atteinte musculaire rapportés sous LRR concernent des patients qui avaient déjà développé une myopathie avec le même produit ou sous traitement par statine (Mullen *et al.* 2010; Polsani *et al.* 2008; Smith et Olive 2003; Vercelli *et al.* 2006).

Tableau 2 : Etudes de cas d'effets indésirables concernant des compléments alimentaires à base de LRR

Effet indésirable rapporté, sexe et âge du patient (dose de consommation)	Antécédents médicaux ou facteurs de risque	Présence d'autres ingrédients que la LRR dans le produit consommé	Prise de produits associés	Evolution de l'effet indésirable	Référence
neuropathie périphérique chez un homme de 63 ans, sous LRR pendant quatre à six ans (dose inconnue)	tumeur gastro-intestinale, intolérance aux statines (pas de précision sur les symptômes ni sur la statine prescrite)	composition non connue	imatinib	régression totale de l'effet indésirable trois mois après l'arrêt	Kumari <i>et al.</i> (2013)
hépatite chez une femme de 62 ans, sous LRR pendant quatre mois (deux gélules à 600 mg deux fois par jour)	asthme, rhinite allergique, dépression	composition non connue	montelukast sodium, fluoxétine	régression totale de l'effet indésirable plusieurs mois après l'arrêt	Roselle <i>et al.</i> (2008)

Avis de l'Anses
Saisine n° 2012-SA-0228

Effet indésirable rapporté, sexe et âge du patient (dose de consommation)	Antécédents médicaux ou facteurs de risque	Présence d'autres ingrédients que la LRR dans le produit consommé	Prise de produits associés	Evolution de l'effet indésirable	Référence
forte augmentation des transaminases chez une femme de 63 ans, sous LRR pendant au mois six mois (un comprimé de 30 mg par jour)	augmentation modérée des transaminases deux ans auparavant sous lovastatine, réversible à l'arrêt	guggulstérol, sitostérol, acide chlorogénique, policosanol, vitamines C, E et B6, niacine, coenzyme Q, LRR (1 à 17 g)	non rapportée	régression totale de l'effet indésirable sous traitement symptomatique	Grieco <i>et al.</i> (2009)
myopathie chez un homme de 50 ans, sous LRR pendant trois mois (dose inconnue)	HTA ³ , anxiété, tabagisme et consommation occasionnelle d'alcool	composition non connue	quinapril, clonazepam, rofecoxib, paroxétine, ginseng	régression totale de l'effet indésirable à l'arrêt mais réapparition des symptômes huit mois plus tard, après réintroduction	Smith <i>et Olive</i> (2003)
myopathie chez une femme de 61 ans, sous LRR pendant un ou deux mois (dose inconnue)	myalgies sous simvastatine quatre mois auparavant, réversibles à l'arrêt	composition non connue	œstradiol, aspirine, vitamines	régression totale de l'effet indésirable un mois après l'arrêt	Mueller (2006)
myopathie chez un homme de 46 ans, sous LRR pendant six à huit mois (dose inconnue)	dépression, troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention, dyslexie dans l'enfance, HTA, brucellose en 2006, candidose buccale, myalgies sous simvastatine et niacine trois ans auparavant, réversibles à l'arrêt de la simvastatine, cathétérisme cardiaque	composition non connue	duloxétine, acide valproïque, niacine, clotrimazole, piment de cayenne, guggulipide	régression totale de l'effet indésirable 10 jours après l'arrêt	Polsani <i>et al.</i> (2008)
myopathie chez un homme de 76 ans, sous LRR (dose inconnue)	diabète de type II, faiblesse musculaire et augmentation des CPK ⁴ sous atorvastatine six mois auparavant	composition non connue	non rapportée	régression totale de l'effet indésirable trois mois après l'arrêt	Vercelli <i>et al.</i> (2006)
rhabdomyolyse chez une femme de 28 ans, sous LRR pendant deux mois (dose inconnue)	transplantation rénale	composition non connue	ciclosporine	régression partielle de l'effet indésirable deux semaines après l'arrêt	Prasad <i>et al.</i> (2002)

Entre avril 2002 et décembre 2007, quatre cas d'effets indésirables d'ordre musculaire impliquant de la LRR ont été portés à la connaissance du système de surveillance italien des produits naturels de santé. Tous ont

³ HTA : hypertension artérielle

⁴ CPK : créatine phosphokinase

été évalués comme probables, selon l'échelle de probabilité de Naranjo (Naranjo *et al.* 1981). Les quatre patients, trois femmes et un homme (âge médian de 51 ans) ont présenté une élévation de la créatine phosphokinase, deux à six mois après avoir débuté la consommation de LRR, sans autre prise associée. Les effets indésirables ont régressé à l'arrêt des produits pour trois patients (Lapi *et al.* 2008).

Des effets indésirables de type allergique après administration de LRR n'ont pas été décrits dans la littérature. Néanmoins, deux cas d'allergie par contact ont été rapportés après exposition professionnelle à la LRR en tant que colorant alimentaire⁵ en Allemagne et en Belgique.

Un boucher de 26 ans a présenté une réaction anaphylactique sévère (éternuements, rhinite, conjonctivite, prurit généralisé suivi d'une urticaire généralisée et de dyspnée) quelques minutes après manipulation de viande crue et d'épices contenant de la LRR pour la préparation de saucisses. Le sujet avait des antécédents de rhinoconjonctivite allergique, d'asthme allergique modéré et de dyspnée répétée pendant ses heures de travail. Les tests cutanés et les tests de stimulation leucocytaire effectués étaient fortement positifs à de la poudre de LRR dissoute dans de l'eau, ainsi qu'à *Monascus purpureus* à différentes concentrations, mais négatifs au riz. L'analyse sérologique a révélé la présence d'immunoglobulines E spécifiques de *Monascus purpureus* (Wigger-Alberti *et al.* 1999).

Un homme de 36 ans travaillant sur un site de production de charcuteries a développé des symptômes allergiques (rhinoconjonctivite et asthme) après manipulation de LRR utilisée comme colorant alimentaire notamment dans la préparation de viande hachée, de salami et de chorizo. Le sujet n'a pas rapporté de réaction allergique après ingestion de charcuterie. Les examens réalisés ont montré de fortes rhinoconjonctivites et réactions asthmatiques après exposition par inhalation pendant cinq minutes de LRR diluée dans du lactose. Les tests cutanés ont montré une réaction positive à la LRR diluée dans une solution saline tamponnée au phosphate et à des extraits de *Monascus ruber* (Vandenplas *et al.* 2000).

3.5.1.2.2. Etudes cliniques

Il existe peu d'études cliniques randomisées contre placebo ou contre statine concernant la LRR accessibles dans la littérature scientifique en anglais.

Une étude portant sur la prévention secondaire d'accidents coronariens a été réalisée sur 4870 patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde, recevant une préparation commerciale (Xuezhikang®) contenant un extrait de LRR (deux gélules de 300 mg contenant 2,5 à 3,2 mg de monacoline K par gélule) ou un placebo pendant 4,5 ans. Le nombre d'effets indésirables survenus lors de l'étude n'était pas significativement différent dans les deux groupes (Lu *et al.* 2008). Il est à noter que les types d'effets indésirables observés n'étaient pas précisés et qu'ils n'ont pas été objectivés par des dosages enzymatiques.

Deux revues d'études cliniques, qui avaient pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques de la LRR, ont été publiées en 2006 et en 2012 (Liu *et al.* 2006; Shang *et al.* 2012). Dans la première, seulement deux études sur 92 analysées sont en anglais, et dans la seconde qui rapporte 22 études, une seule étude est en anglais, toutes les autres étant en chinois.

Dans la revue de 2006, des effets indésirables sont rapportés dans 77 études, les plus fréquents étant des vertiges et des troubles digestifs (perte d'appétit, nausées, maux d'estomac, distension abdominale et diarrhées). Aucun effet indésirable ne concerne une atteinte musculaire.

Dans la revue de 2012, les effets indésirables ne sont rapportés que dans 17 études et se traduisent par des élévations des transaminases ou de la créatine phosphokinase, ou encore par des troubles digestifs.

Les auteurs de ces deux revues soulignent le manque de rigueur des études cliniques réalisées. Il est à noter qu'aucune information sur la surveillance clinique et/ou les dosages sanguins réalisés n'était rapportée dans la majorité des études citées.

3.5.2. Lovastatine

3.5.2.1. Cas de pharmacovigilance

La lovastatine est commercialisée en tant que médicament dans quelques pays de l'Union Européenne (Allemagne, Autriche, Espagne, Grèce et Portugal) ainsi qu'aux Etats-Unis et au Canada.

⁵ Colorant pourtant non autorisé en Europe selon la Directive 94/36/CE du Parlement Européen et du Conseil du 30 juin 1994 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires

Les données collectées de 1993 à 2012 par le système de pharmacovigilance allemand, le BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*), montrent que les principaux effets indésirables signalés susceptibles d'être liés à la consommation de lovastatine sont d'ordre musculaire (myalgies, rhabdomyolyses, augmentation de la créatine phosphokinase...) ou hépatique (augmentation des transaminases). Le nombre d'atteintes musculaires est trois fois plus élevé que le nombre d'atteintes hépatiques. Quelques cas d'hypersensibilité, de prurit et de rash ont également été rapportés.

Les données disponibles de Santé Canada, collectées de 1965 à 2012, montrent des effets indésirables similaires et dans les mêmes proportions (trois fois plus d'atteintes musculaires que d'atteintes hépatiques), ainsi que quelques cas d'interactions médicamenteuses.

3.5.2.2. Etudes cliniques

Le manque de données cliniques sur la monacoline K présente dans la LRR conduit à analyser les études cliniques mises en œuvre par le laboratoire pharmaceutique ayant développé la lovastatine.

L'étude EXCEL (*Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin*), randomisée, en double aveugle, portait sur 8245 patients (hommes et femmes) présentant une hypercholestérolémie modérée et recevant de la lovastatine (20 à 80 mg/j) ou un placebo pendant 48 semaines. Il est à noter que les individus atteints de comorbidités ou traités par un autre agent hypolipémiant ont été exclus de cette étude. Les élévations des transaminases et les quelques cas de myopathies observés dans cette courte étude étaient rares et dose-dépendants (Bradford *et al.* 1991).

L'étude de cohorte AFCAPS/TexCAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) de prévention primaire des accidents coronariens aigus, randomisée, en double aveugle, portait sur 6605 individus (hommes et femmes) sans antécédents cardiovasculaires, recevant de la lovastatine (20 ou 40 mg/j) ou un placebo. Après un suivi d'environ cinq ans, les résultats n'ont pas montré plus d'atteintes hépatiques ou musculaires dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Un individu a quitté l'étude après avoir développé un syndrome de Stevens-Johnson au bout de neuf mois de traitement par lovastatine. Cet effet indésirable a régressé à l'arrêt de la lovastatine et sous traitement approprié (Downs *et al.* 1998).

L'étude CURVES de huit semaines, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de plusieurs statines, dont la lovastatine, n'a pas montré de différence de fréquence d'effets indésirables (d'ordre musculaire, hépatique ou digestif) entre les groupes. Néanmoins, les atteintes musculaires et hépatiques survenant habituellement deux à cinq mois après le début du traitement par statine, l'étude était trop courte pour détecter de tels effets indésirables (Jones *et al.* 1998).

D'une manière générale, les statines sont responsables d'effets indésirables divers et de gravité variable, parmi lesquels les atteintes musculaires qui concernent 10 à 20 % des patients traités (Grundy 2013). La manifestation la plus courante est la myalgie, douleur musculaire avec ou sans modification du taux de créatine phosphokinase (Phillips *et al.* 2002). Ces symptômes sont souvent réversibles à l'arrêt du traitement (Dirks et Jones 2006).

La rhabdomyolyse, très rarement observée (incidence de 0,3 pour 10000 patients traités par lovastatine), est caractérisée par une élévation majeure du taux circulant de créatine phosphokinase et se complique parfois d'une altération de la fonction rénale liée à une myoglobulinurie avec un taux de mortalité de 10 % (Cziraky *et al.* 2013; Law et Rudnicka 2006; Mammen et Amato 2010).

Les atteintes musculaires sont plus fréquentes en cas d'association des statines avec des médicaments interférant avec leur voie de métabolisme (*cf.* paragraphe 3.3.2). Les atteintes hépatiques, plus rarement induites par les statines que les atteintes musculaires, se traduisent par une augmentation des transaminases (Grundy 2013).

3.6. Données de physiopathologie

3.6.1. Atteintes musculaires sous statine

Les mécanismes moléculaires de la myopathie induite par les statines sont encore mal connus. La plupart des hypothèses avancées sont basées sur la déplétion de plusieurs métabolites due à l'inhibition de la HMG-CoA réductase (*cf.* paragraphe 3.2).

La réduction du coenzyme Q10 qui est un élément-clé de la chaîne respiratoire mitochondriale résulterait en un dysfonctionnement de la mitochondrie. Néanmoins, l'administration de statines entraîne la diminution de

ce métabolite dans le sérum, mais pas dans les tissus musculaires (Kohro et Yamazaki 2009). Par ailleurs, la supplémentation en coenzyme Q10 chez les patients ayant des antécédents de myalgie attribuée aux statines n'a pas modifié la survenue de myalgie sous simvastatine (Young *et al.* 2007). Dans une autre étude, chez des patients traités par statine et en situation d'exercice, il a été observé une perturbation de la chaîne respiratoire mitochondriale qui altère l'homéostasie calcique (Sirvent *et al.* 2012).

Il a également été montré que les statines réduisent la prénylation (farnésylation et géranylgeranylation) des protéines, pouvant affecter les GTPases. Le défaut de prénylation de ces enzymes provoque la vacuolisation des myofibrilles, la dégénérescence et le gonflement des organites et, à terme, l'apoptose. Par ailleurs, la réduction de la prénylation des protéines entraînerait une augmentation du calcium cytoplasmique conduisant à l'activation de la caspase-3 puis à l'apoptose cellulaire (Abd et Jacobson 2011). Il est à noter que les effets pro-apoptotiques des statines sur les cellules musculaires lisses vasculaires sont diminués avec la supplémentation en isoprénoïdes, en particulier en farnésyl-pyrophosphate et en géranylgeranyl-pyrophosphate (Guijarro *et al.* 1998).

Il existe clairement des différences interindividuelles concernant le risque de myopathie induite par les statines. Cette sensibilité peut s'expliquer par l'existence de polymorphismes génétiques. Plusieurs ont été identifiés dans le gène *SLCO1B1* codant le transporteur OATP1B1, responsable de l'acheminement de la plupart des statines dans les hépatocytes. Des mutations ont également été décrites dans le *CYP2D6*, qui joue un rôle majeur dans le métabolisme de la simvastatine. Ces phénomènes contribuent à l'augmentation des concentrations plasmatiques des statines, ce qui pourrait accroître le risque d'atteinte musculaire (Scarpini *et al.* 2012).

De rares cas de myopathies auto-immunes associées aux statines ont été décrits. Celles-ci sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps anti-HMG-CoA réductase. Elles ne sont pas réversibles à l'arrêt de la statine et nécessitent un traitement immunosuppresseur (Mohassel et Mammen 2013).

Il est à noter que les atteintes musculaires induites par les statines touchent les muscles striés squelettiques mais pas le muscle cardiaque. La simvastatine est un substrat du transporteur MCT (*monocarboxylate transporter*), particulièrement le type 4, largement exprimé dans les muscles squelettiques et absent dans les cardiomyocytes (Sirvent *et al.* 2005).

L'étude de Bouitbir *et al.* (2012) a montré que l'atorvastatine provoque *in vitro* une augmentation (53 % par rapport au témoin) de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans le muscle cardiaque. En réponse, l'expression de l'ARNm (acide ribonucléique messager) de PGC (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator*)-1 α et -1 β qui sont des co-activateurs de transcription de plusieurs gènes codant les protéines mitochondriales, ainsi que l'expression de l'ARNm de la superoxyde dismutase (SOD1 dans le cytosol et SOD2 dans la mitochondrie) sont augmentées. Il en résulte la diminution de la production des espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERDO).

En revanche dans les muscles squelettiques, l'atorvastatine provoque une augmentation nettement plus forte (368 % par rapport au témoin) de la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène que dans le muscle cardiaque, conduisant à un stress oxydant par un déséquilibre entre les systèmes antioxydants et la production d'ERDO, et ainsi au dysfonctionnement de la mitochondrie.

Ces résultats sont également observés *in vivo* après deux semaines de traitement par statine (Bouitbir *et al.* 2012). Le mécanisme par lequel les statines entraînent la production d'ERDO n'a pas encore été élucidé.

3.6.2. Atteintes hépatiques sous statine

Les mécanismes moléculaires de l'élévation des transaminases liée aux statines sont inconnus. L'atteinte hépatique consécutive à un traitement par statines, et plus particulièrement avec la lovastatine (0,1 à 2,3 % des cas présentant une élévation persistante des transaminases au-delà de trois fois la normale, avec une relation effet-dose), est ainsi essentiellement idiosyncrasique, un mécanisme immuno-allergique n'étant que très rarement rapporté (Björnsson *et al.* 2012). La toxicité croisée avec d'autres statines ou d'autres hypolipémiants (fibrates) est très rare.

Plusieurs hypothèses ont été avancées, notamment l'accumulation intra-hépatocytaire d'HMG-CoA ou encore l'inhibition de la synthèse du mévalonate ou d'un métabolite actif. Le tableau biologique est habituellement cytolytique ou mixte (hépatite cytolytique et cholestatique). De rares cas d'association avec une hépatite granulomateuse, lupique ou une cholangiolite ont été décrits avec la lovastatine (Cadranel *et al.* 2009).

3.7. Conditions dans lesquelles la LRR ne doit pas être consommée

3.7.1. Femmes enceintes

Les données cliniques disponibles sur l'exposition de femmes enceintes à la lovastatine sont rares et contradictoires. Néanmoins, par mesure de précaution, la LRR est fortement déconseillée chez les femmes enceintes ou allaitantes (Kazmin *et al.* 2007). Il est à noter qu'en France, les statines sont strictement contre-indiquées en cas de grossesse.

3.7.2. Personnes présentant des antécédents d'effets indésirables avec des statines

Les antécédents personnels et/ou familiaux de myopathie (survenue sous traitement par un autre hypocholestérolémiant) ou d'élévation de la créatine phosphokinase sont des facteurs de risque (Sikka *et al.* 2011).

D'une façon générale, les patients qui ont présenté une pathologie musculaire attribuée aux statines ont un risque de développer le même effet secondaire suite à la prise de LRR, parfois même de façon plus intense (*cf.* cas de rhabdomyolyse rapporté dans la littérature et paragraphe 3.3). Par conséquent, la tendance qui semble se généraliser aussi bien dans la littérature médicale que dans la littérature grand public, à conseiller voire prescrire la LRR chez les patients « intolérants aux statines », est infondée à l'heure actuelle et présente un risque en l'absence de contrôle de la composition.

3.7.3. Personnes atteintes de pathologies prédisposantes

Certaines pathologies (insuffisance rénale, pathologie musculaire, hypothyroïdie non traitée, *etc.*) peuvent contribuer à l'augmentation du risque d'atteintes musculaires chez un patient recevant un complément alimentaire contenant de la LRR (Hansen *et al.* 2005).

3.7.4. Situations à risque

Tous les patients recevant des médicaments agissant sur le métabolisme des lipides (statines, fibrates...) ou interférant avec le métabolisme des statines (gemfibrozil, ciclosporine, macrolides, niacine, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, inhibiteurs calciques, cholestyramine, inhibiteurs de calcineurine, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, amiodarone, anticonvulsivants, érythromycine, clarithromycine) sont exposés à un risque d'atteintes musculaires. L'association de ces médicaments avec la prise de LRR est susceptible d'accroître ce risque (Hansen *et al.* 2005; Pasternak *et al.* 2002).

La consommation excessive de jus de pamplemousse (plus d'un litre par jour) ou d'alcool associée à la prise de LRR peut également augmenter la fréquence de survenue d'effets indésirables musculaires (ANSM 2002; Pasternak *et al.* 2002).

Une activité physique intense peut, par elle-même, provoquer une élévation de la créatine phosphokinase. Cette augmentation est plus élevée lorsque l'exercice physique est associé à la prise de lovastatine, ce qui suggère que la lovastatine exacerbe les lésions des cellules musculaires potentiellement induites par l'exercice physique (Pasternak *et al.* 2002). Les statines, en altérant le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et en perturbant l'homéostasie calcique, peuvent entraîner le développement d'une intolérance à l'exercice chez les patients traités (Sirvent *et al.* 2012).

3.7.5. Populations sensibles

Les sujets âgés de plus de 70 ans consommant des compléments alimentaires contenant de la LRR sont plus susceptibles de développer des effets indésirables musculaires que la population générale, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque musculaires (ANSM 2002).

Concernant le cas particulier des enfants et des adolescents, s'il existe une hypercholestérolémie conduisant à discuter la nécessité d'un traitement médicamenteux, il s'agit le plus souvent d'une forme familiale. L'absence de données sur l'exposition de cette population aux statines et le principe de précaution conduisent à déconseiller fortement la LRR chez les enfants et adolescents.

3.7.6. Population générale : variabilité interindividuelle

Des polymorphismes génétiques ont été identifiés dans le gène *SLCO1B1* codant le transporteur OATP1B1 qui achemine la plupart des statines, dont la lovastatine, dans les hépatocytes. Chez les sujets porteurs de ces polymorphismes, les concentrations plasmatiques des statines sont augmentées, ce qui accroît le risque d'atteinte musculaire (Scarpini *et al.* 2012).

3.8. Contexte réglementaire

3.8.1. En Asie

La LRR est un remède utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour favoriser la digestion et la circulation sanguine. Depuis 1982, elle figure également dans la liste des additifs alimentaires établie par les autorités sanitaires chinoises. Au Japon, les pigments de *Monascus purpureus* sont autorisés à des fins alimentaires (Ma *et al.* 2000).

3.8.2. En Amérique du nord

Aux Etats-Unis, la FDA a interdit depuis 1998 les compléments alimentaires à base de LRR s'ils contiennent une substance présentant une activité hypocholestérolémiante (sauf à l'état de traces). Dans le cas contraire, les fabricants doivent suivre les bonnes pratiques de fabrication instaurées en 2007 et porter à la connaissance de la FDA les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de leurs compléments alimentaires à base de LRR. Par ailleurs, aucune allégation de santé ne doit être mentionnée. Ces mesures ne sont toutefois pas toujours respectées par les fabricants (Childress *et al.* 2013).

La monacoline K dans la LRR est considérée comme un médicament non autorisé. En revanche, la lovastatine pure, dont la structure moléculaire est identique à celle de la monacoline K, est autorisée en tant que médicament soumis à prescription et avec un suivi médical obligatoire.

A l'instar des Etats-Unis, le Canada autorise la commercialisation de la lovastatine à des posologies de 10 à 80 mg/j.

3.8.3. En Europe

En Europe, les compléments alimentaires contenant de la LRR sont autorisés et peuvent se prévaloir de l'allégation figurant dans le règlement (UE) N°432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 « la monacoline K de la levure de riz rouge contribue au maintien d'une cholestérolémie normale », dans certaines conditions d'utilisation. L'allégation ne peut en effet être autorisée que pour une denrée alimentaire qui garantit, par la posologie indiquée, une consommation journalière de 10 mg de monacoline K de LRR et si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation de monacoline K provenant de préparations de riz rouge fermenté (EFSA 2011).

Les compléments alimentaires contenant de la LRR sont commercialisés notamment à Chypre, en Espagne, en Finlande, en Pologne et en République Tchèque. Néanmoins, les autorités sanitaires islandaises et suisses n'ont pas autorisé la commercialisation de ces compléments alimentaires, considérant qu'ils renfermaient une substance pharmacologiquement active.

En France, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) autorise les compléments alimentaires contenant de la LRR sous réserve que le produit commercialisé permette une prise quotidienne de monacoline K ne dépassant pas 10 mg.

Les contre-indications, risques d'interactions et d'effets indésirables mentionnés sur l'emballage des compléments alimentaires présents sur le marché ne sont pas homogènes d'un produit à l'autre (Vennetier 2012).

Par ailleurs, la lovastatine pure a le statut de médicament dans quelques Etats membres de l'Union Européenne dont l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la Grèce et le Portugal. Elle n'a en revanche jamais été commercialisée en France en tant que médicament.

3.9. Éléments apportés par la consultation

Afin de recueillir le maximum de données pour affiner son évaluation, l'Anses a soumis un projet d'avis à consultation du 17 octobre au 15 décembre 2013. Le bilan des éléments apportés par la consultation est détaillé dans l'annexe 2.

Le profil des participants à la consultation est varié. Un médecin et quatre consommateurs ont rapporté des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la LRR qui n'étaient pas signalés au dispositif de nutrivigilance. Ces effets indésirables sont similaires à ceux décrits dans les cas analysés. Un cinquième consommateur a précisé ne pas avoir présenté d'effets indésirables après deux ans de prise de levure de riz rouge alors que celui avait souffert de douleurs musculaires sous fibrates.

Deux associations de consommateurs (italienne et française) ont fait part de leur souhait de reclassification des compléments alimentaires à base de LRR en médicaments soumis à prescription médicale afin d'obtenir une fabrication standardisée, un étiquetage précisant le nom exact de la substance active, la composition, les effets indésirables et les contre-indications ainsi qu'un suivi médical.

Trois industriels et le Syndicat National des Compléments Alimentaires (Synadiet) ont rapporté le nombre d'effets indésirables connus au nombre de boîtes vendues. Ils concluent, selon une analyse de type bénéfice/risque, à un faible nombre de cas par rapport aux ventes. Néanmoins, cette approche, courante dans le domaine pharmaceutique, n'est pas applicable telle quelle dans le domaine de l'alimentation. Le témoignage des industriels révèle une hétérogénéité de pratiques en matière de contrôle analytique, tant en ce qui concerne la méthode utilisée que les substances recherchées (par exemple, certains ne quantifient que la monacoline K tandis que d'autres recherchent également des contaminants). En revanche, les précautions d'emploi figurant sur les emballages de ces fabricants semblent homogènes, excepté pour celles relatives à la consommation de pamplemousse et l'intolérance aux statines. La plupart des fabricants identifiés déconseillent la consommation de leur produit aux femmes enceintes ou allaitantes, aux enfants, en cas de maladies hépatiques ou rénales et en cas d'association avec des médicaments hypocholestérolémiants. On note toutefois qu'il n'est pas toujours recommandé de consulter un médecin avant la consommation de ces compléments alimentaires.

L'Académie nationale de Pharmacie a approuvé l'ensemble des préoccupations soulevées par le projet d'avis mis en consultation et s'est prononcée pour l'inscription de la monacoline K à l'annexe III du règlement (CE) n° 1925/2006.

Par ailleurs, l'EFSA a émis des mises en garde sur l'allégation de santé liée aux produits contenant de la LRR (« contribue au maintien d'une cholestérolémie normale »). Celle-ci doit être utilisée en respectant les précautions d'emploi et contre-indications des médicaments contenant de la lovastatine et en tenant compte de l'avis de l'EFSA relatif aux risques liés à la présence de citrinine dans l'alimentation (EFSA 2012).

3.10. Synthèse et conclusions du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine »

La « levure de riz rouge » contient une molécule qui est un médicament dans plusieurs pays

La « levure de riz rouge », obtenue par un procédé traditionnel et utilisée comme additif alimentaire, est consommée depuis plusieurs siècles en Asie. Certains compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge » et revendiquant un effet sur la cholestérolémie sont présents sur le marché français et accessibles sur Internet.

L'effet revendiqué repose sur la mise en évidence à la fin des années 1970 de l'activité inhibitrice de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase de plusieurs molécules appelées monacolines, en particulier la monacoline K. Cette dernière présente les caractéristiques pharmacologiques des statines. Elle est commercialisée sous la dénomination commune internationale « lovastatine » en tant que médicament aux Etats-Unis, au Canada, en Allemagne, en Autriche, en Espagne, au Portugal et en Grèce.

La composition en monacolines dans la « levure de riz rouge » est très variable et il n'existe pas de méthode de dosage standardisée

Les teneurs en monacolines de la « levure de riz rouge » dépendent de la souche du micro-organisme, des conditions de culture mises en œuvre par les fabricants et des procédés de production utilisés. La composition déclarée par les fabricants manque de précision et les teneurs réelles en monacolines sont le plus souvent inconnues.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour doser les monacolines dans un produit fini. Ainsi, il n'est à ce jour pas possible de déterminer de manière univoque les teneurs en monacolines, dont la monacoline K, dans un complément alimentaire contenant de la « levure de riz rouge ».

La « levure de riz rouge » contient des substances potentiellement toxiques et provoque des effets indésirables

La toxicité de la « levure de riz rouge » est mal documentée, tandis que celle de la lovastatine est mieux connue. La lovastatine a fait l'objet de quelques études chez l'animal qui montrent une toxicité sur le foie, les reins et les muscles squelettiques. Chez l'Homme, la « levure de riz rouge » provoque les mêmes effets indésirables que ceux observés avec les statines, qui sont d'ordre essentiellement musculaire et hépatique. La « levure de riz rouge » peut également renfermer de la citrinine, une mycotoxine génotoxique.

Il existe des populations sensibles et des situations à risque pour lesquelles la « levure de riz rouge » ne doit pas être consommée

Les populations sensibles chez lesquelles la « levure de riz rouge » ne doit pas être consommée sont les femmes enceintes, les patients dits « intolérants aux statines », les personnes atteintes de pathologies prédisposantes telle qu'une insuffisance rénale, une pathologie musculaire ou une hypothyroïdie non traitée, les sujets âgés de plus de 70 ans, les enfants, les adolescents et les porteurs de polymorphismes génétiques pouvant augmenter les concentrations plasmatiques des statines.

Il existe également des situations à risque pour lesquelles la « levure de riz rouge » ne doit pas être consommée, incluant la prise d'un médicament pouvant interférer avec le métabolisme des lipides et des statines ainsi que la consommation élevée de jus de pamplemousse ou d'alcool.

Conclusion

En raison de la composition de la « levure de riz rouge » et notamment de :

- la présence de monacoline K (également appelée lovastatine lorsque commercialisée en tant que médicament) présentant les effets indésirables des statines ;
- la présence d'autres monacolines à des teneurs variables, molécules dont l'innocuité n'est pas établie, la consommation de « levure de riz rouge » expose certains consommateurs à un risque sanitaire.

Par conséquent, il convient d'accompagner la prise de ces produits :

- d'un suivi médical lié aux atteintes musculaires causées par les statines ;
- d'un bilan hépatique préalable et d'un suivi médical strict lié à la toxicité hépatique causée par les statines ;
- d'information facilement disponible sur les précautions d'emploi et les contre-indications des statines relatives aux populations à risque (notamment les femmes enceintes et les insuffisants hépatiques) et aux situations à risque (interactions médicamenteuses et alimentaires).

Aujourd'hui, la commercialisation en tant que compléments alimentaires de produits contenant de la « levure de riz rouge » ne permet pas de garantir le respect de ces recommandations.

De plus, quelle que soit la forme de commercialisation de ces produits, la présence possible de citrinine, qui est une mycotoxine génotoxique, plaide pour la réalisation systématique de contrôles.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine » considérant que la consommation de « levure de riz rouge » présente un risque sanitaire pour certains consommateurs.

L'Anses recommande ainsi d'accompagner la prise de ces produits :

- d'un suivi médical incluant un bilan hépatique préalable à la consommation de ces produits et une surveillance de la toxicité hépatique et musculaire liée aux statines ;
- d'information facilement disponible sur les précautions d'emploi et les contre-indications des statines relatives aux populations à risque (notamment les femmes enceintes et les insuffisants hépatiques) et aux situations à risque (interactions médicamenteuses et alimentaires).

Elle considère également que le statut de ces produits doit être clarifié au niveau européen et que leur circuit de commercialisation doit permettre de garantir le respect de ces recommandations.

Par ailleurs, l'Anses rappelle que l'hypercholestérolémie n'est pas une maladie mais un facteur augmentant le risque de survenue de maladie cardio-vasculaire et que le « maintien d'une cholestérolémie normale » revendiqué par les produits à base de « levure de riz rouge » passe avant tout par un régime diététique adapté et la pratique d'exercices physiques réguliers.

Du fait des circuits actuels de commercialisation de ces produits, elle recommande aux consommateurs :

- de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant de consommer des compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge » ;
- de ne pas consommer ces compléments alimentaires s'ils appartiennent aux catégories suivantes :
 - les femmes enceintes ou allaitantes ;
 - les enfants et adolescents ;
 - les sujets âgés de plus de 70 ans ;
 - les personnes atteintes de pathologies prédisposantes telle qu'une insuffisance rénale, une pathologie musculaire ou une hypothyroïdie non traitée ou souffrant d'atteinte hépatique évolutive ;
 - les forts consommateurs de pamplemousse (jus ou fruit) ou d'alcool.
- de s'abstenir de consommer ces compléments alimentaires s'ils sont traités avec des médicaments hypocholestérolémiants à base de statine ou s'ils ont dû arrêter ces médicaments suite à l'apparition d'effets indésirables (patients dits « intolérants aux statines »), sauf avis médical spécifique.

L'Anses rappelle par ailleurs aux professionnels de santé les points suivants :

- les compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge » ne sont pas une alternative à un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant ;
- les personnes traitées par des médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des lipides et des statines ne doivent pas consommer de compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge » ;
- tout effet indésirable survenant après consommation de compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge » doit être signalé à l'Agence.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

« Levure de riz rouge », *Monascus purpureus*, complément alimentaire, monacolines, lovastatine, citrinine, nutrivigilance, atteinte musculaire, rhabdomyolyse, atteinte hépatique, populations sensibles

BIBLIOGRAPHIE

Abd TT et Jacobson TA (2011) Statin-induced myopathy: A review and update. *Expert Opinion on Drug Safety* **10**(3), 373-387.

Anses (2011) Avis relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, Fr.

ANSM (2002) Questions/réponses : traitement par statines et risque musculaire. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint Denis, Fr.

Bektas M et Rubenstein DS (2011) The role of intracellular protein O-glycosylation in cell adhesion and disease. *Journal of biomedical research* **25**(4), 227-36.

Björnsson E, Jacobsen EI et Kalaitzakis E (2012) Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *Journal of Hepatology* **56**(2), 374-380.

Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, Kindo M, Daussin F, Auwerx J, Piquard F, Geny B et Zoll J (2012) Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: A 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *European Heart Journal* **33**(11), 1397-1407.

Bradford RH, Shear CL *et al.* (1991) Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Archives of Internal Medicine* **151**(1), 43-49.

Cadranel JF, Seddik M, Loric S et Jeanne S (2009) Statines : quelle hépatotoxicité et quelle surveillance ? Statins: hepatotoxicity and monitoring. *La Presse Médicale* **38**(5), 717-725.

Chan WH et Shiao NH (2007) Effect of citrinin on mouse embryonic development *in vitro* and *in vivo*. *Reproductive Toxicology* **24**(1), 120-125.

Chang CH, Yu FY, Wu TS, Wang LT et Liu BH (2011) Mycotoxin citrinin induced cell cycle G2/M arrest and numerical chromosomal aberration associated with disruption of microtubule formation in human cells. *Toxicological Sciences* **119**(1), 84-92.

Chen CH, Uang YS, Wang ST, Yang JC et Lin CJ (2012) Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2012**.

Chen CH, Yang JC, Uang YS et Lin CJ (2013) Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *International Journal of Pharmaceutics* **444**(1-2), 18-24.

Chen F et Hu X (2005) Study on red fermented rice with high concentration of monacolin K and low concentration of citrinin. *International Journal of Food Microbiology* **103**(3), 331-337.

Childress L, Gay A, Zargar A et Ito MK (2013) Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *Journal of Clinical Lipidology* **7**(2), 117-122.

Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA et Davidson MH (2013) Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. *Journal of Clinical Lipidology* **7**(2), 102-8.

Deichmann R, Lavie C et Andrews S (2010) Coenzyme Q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner Journal* **10**(1), 16-21.

Dirks AJ et Jones KM (2006) Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *American journal of physiology. Cell physiology* **291**(6), C1208-1212.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W et Gotto AM, Jr. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **279**(20), 1615-1622.

EFSA (2011) Scientific opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. European Food Safety Authority, Parma, It.

EFSA (2012) Scientific opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. European Food and Safety Authority, Parma, It.

Elsawi NM, Al-Muhaini EA, Qusti SY, Abo-Khatwa AN, Aly MM, Sabry H et Younes H (2012) Nephrotoxicity associated with the use of contaminated dry lemon extract in male rats. *Journal of American Science* **8**(10), 480-489.

EMA (2006) Guideline on the limits of genotoxic impurities. European Medicines Agency, Londres, GB.

EMA (2013) ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. European Medicines Agency, Londres, GB.

Endo A (1979) Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *The Journal of antibiotics* **32**(8), 852-854.

Feng Y, Shao Y et Chen F (2012) *Monascus* pigments. *Applied Microbiology and Biotechnology* **96**(6), 1421-1440.

Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W et Becker DJ (2010) Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: Buyer beware! *Archives of Internal Medicine* **170**(19), 1722-1727.

Grieco A, Miele L, Pompili M, Biolato M, Vecchio FM, Grattagliano I et Gasbarrini G (2009) Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: When "alternative" medicine is no "alternative" at all. *Journal of Hepatology* **50**(6), 1273-1277.

Grundy SM (2013) Statin discontinuation and intolerance: the challenge of lifelong therapy. *Annals of internal medicine* **158**(7), 562-563.

Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, Diaz C, Hernandez G et Egido J (1998) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circulation research* **83**(5), 490-500.

Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE et Stein JH (2005) Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Archives of Internal Medicine* **165**(22), 2671-2676.

Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM et Go VLW (1999) Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *American Journal of Clinical Nutrition* **69**(2), 231-236.

IARC (1986) Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. In 'IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 40'. pp. 67-68. (International Agency for Research on Cancer: Lyon, fr)

Jia XQ, Xu ZN, Zhou LP et Sung CK (2010) Elimination of the mycotoxin citrinin production in the industrial important strain *Monascus purpureus* SM001. *Metabolic Engineering* **12**(1), 1-7.

- Jones P, Kafonek S, Laurora I et Hunninghake D (1998) Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *The American journal of cardiology* **81**(5), 582-587.
- Juzlová P, Martínková L et Kren V (1996) Secondary metabolites of the fungus *Monascus*: A review. *Journal of Industrial Microbiology* **16**(3), 163-170.
- Kazmin A, Garcia-Bournissen F et Koren G (2007) Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC* **29**(11), 906-908.
- Kohro T et Yamazaki T (2009) Mechanism of statin-induced myopathy investigated using microarray technology. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* **16**(1), 30-32.
- Krejci ME, Bretz NS et Koechel DA (1996) Citrinin produces acute adverse changes in renal function and ultrastructure in pentobarbital-anesthetized dogs without concomitant reductions in [potassium]plasma. *Toxicology* **106**(1-3), 167-177.
- Kumari HP, Naidu KA, Vishwanatha S, Narasimhamurthy K et Vijayalakshmi G (2009) Safety evaluation of *Monascus purpureus* red mould rice in albino rats. *Food and Chemical Toxicology* **47**(8), 1739-1746.
- Kumari S, Sherriff JM, Spooner D et Beckett R (2013) Peripheral neuropathy induced by red yeast rice in a patient with a known small bowel gastrointestinal tumour. *BMJ Case Reports*.
- Lachenmeier DW, Monakhova YB, Kuballa T, Löbell-Behrends S, Maixner S, Kohl-Himmelseher M, Waldner A et Steffen C (2012) Regulatory evaluation of red yeast rice (*Monascus* spp.) food supplements sold via the Internet. *Eigenschaften von Rotschimmelreisprodukten aus dem Internethandel bewertet* **108**(7), 357-360.
- Lankas GR, Cukierski MA et Wise LD (2004) The role of maternal toxicity in lovastatin-induced developmental toxicity. *Birth defects research. Part B, Developmental and reproductive toxicology* **71**(3), 111-123.
- Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Gori L, Firenzuoli F, Mugelli A et Vannacci A (2008) Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: Spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *British Journal of Clinical Pharmacology* **66**(4), 572-574.
- Law M et Rudnicka AR (2006) Statin safety: a systematic review. *American Journal of Cardiology* **97**(8A), 52C-60C.
- Lee CL, Chen WP, Wang JJ et Pan TM (2007) A simple and rapid approach for removing citrinin while retaining monacolin K in red mold rice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **55**(26), 11101-11108.
- Li YG, Liu H et Wang ZT (2005) A validated stability-indicating HPLC with photodiode array detector (PDA) method for the stress tests of *Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **39**(1-2), 82-90.
- Lin TF et Demain AL (1991) Effect of nutrition of *Monascus* sp. on formation of red pigments. *Applied Microbiology and Biotechnology* **36**(1), 70-75.
- Lin YL, Wang TH, Lee MH et Su NW (2008) Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology* **77**(5), 965-973.
- Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T et Fønnebo V (2006) Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine* **1**.
- Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM et Li S (2008) Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *The American journal of cardiology* **101**(12), 1689-1693.

- Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, Zhang D, Cooper R et Chang M (2000) Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **48**(11), 5220-5225.
- MacDonald JS et Halleck MM (2004) The toxicology of HMG-CoA reductase inhibitors: Prediction of human risk. *Toxicologic Pathology* **32**(SUPPL. 2), 26-41.
- Mammen AL et Amato AA (2010) Statin myopathy: A review of recent progress. *Current Opinion in Rheumatology* **22**(6), 644-650.
- Mohassel P et Mammen AL (2013) Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies: A review. *Muscle Nerve*.
- Mornar A, Sertić M et Nigović B (2013) Development of a rapid LC/DAD/FLD/MSn method for the simultaneous determination of monacolins and citrinin in red fermented rice products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **61**(5), 1072-1080.
- Mueller PS (2006) Symptomatic myopathy due to red yeast rice [7]. *Annals of internal medicine* **145**(6), 474-475.
- Mullen PJ, Lüscher B, Scharnagl H, Krähenbühl S et Brecht K (2010) Effect of simvastatin on cholesterol metabolism in C2C12 myotubes and HepG2 cells, and consequences for statin-induced myopathy. *Biochemical Pharmacology* **79**(8), 1200-1209.
- Naranjo CA, Busto U et Sellers EM (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **30**(2), 239-245.
- Nigović B, Sertić M et Mornar A (2013) Simultaneous determination of lovastatin and citrinin in red yeast rice supplements by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Food Chemistry* **138**(1), 531-538.
- Park HG, Stamenova EK et Jong SC (2004) Phylogenetic relationships of *Monascus* species inferred from the ITS and the partial β -tubulin gene. *Botanical Bulletin of Academia Sinica* **45**(4), 325-330.
- Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI et Lenfant C (2002) ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* **106**(8), 1024-1028.
- Patakova P (2012) *Monascus* secondary metabolites: production and biological activity. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 1-13.
- Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD et England JD (2002) Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Annals of internal medicine* **137**(7), 581-585.
- Polsani VR, Jones PH, Ballantyne CM et Nambi V (2008) A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. *Journal of Clinical Lipidology* **2**(1), 60-62.
- Prasad GVR, Wong T, Meliton G et Bhaloo S (2002) Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* **74**(8), 1200-1201.
- Qingqing H, Linbo Y, Yunqian G et Shuqiang L (2012) Toxic effects of citrinin on the male reproductive system in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology* **64**(5), 465-469.
- Roselle H, Ekatan A, Tzeng J, Sapienza M et Kocher J (2008) Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice. *Annals of internal medicine* **149**(7), 516-517.
- Sabater-Vilar M, Maas RFM et Fink-Gremmels J (1999) Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **444**(1), 7-16.
- Scarpini F, Cappellone R, Auteri A et Puccetti L (2012) Role of genetic factors in statins side-effects. *Cardiovascular and Hematological Disorders - Drug Targets* **12**(1), 35-43.

Schachter M (2005) Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & clinical pharmacology* **19**(1), 117-125.

Seenivasan A, Subhagar S, Aravindan R et Viruthagiri T (2008) Microbial production and biomedical applications of lovastatin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* **70**(6), 701-709.

Shang Q, Liu Z, Chen K, Xu H et Liu J (2012) A systematic review of Xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2012**.

Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Sharma M, Vishwakarma P et Saxena KK (2011) Statin intolerance: Now a solved problem. *Journal of Postgraduate Medicine* **57**(4), 321-328.

Singh ND, Sharma AK, Dwivedi P, Patil RD et Kumar M (2008) Experimentally induced citrinin and endosulfan toxicity in pregnant Wistar rats: Histopathological alterations in liver and kidneys of fetuses. *Journal of Applied Toxicology* **28**(7), 901-907.

Sirvent P, Bordenave S, Vermaelen M, Roels B, Vassort G, Mercier J, Raynaud E et Lacampagne A (2005) Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. *Biochemical and biophysical research communications* **338**(3), 1426-34.

Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, Hillaire-Buys D, Raynaud De Mauverger E, Lacampagne A et Mercier J (2012) Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. *Toxicol Appl Pharmacol* **259**(2), 263-8.

Smith DJ et Olive KE (2003) Chinese Red Rice-induced Myopathy. *Southern Medical Journal* **96**(12), 1265-1267.

Vandenplas O, Caroyer JM, Cangh FBV, Delwiche JP, Symoens F et Nolard N (2000) Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus ruber*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **105**(6 II), 1241-1242.

Vennetier P (2012) Compléments alimentaires anticholestérol : naturels mais dangereux. *Que Choisir Santé* (67), 4-7.

Vercelli L, Mongini T, Olivero N, Rodolico C et Musumeci O (2006) Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment [7]. *Journal of the American Geriatrics Society* **54**(4), 718-720.

Wang RW, Kari PH, Lu AYH, Thomas PE, Guengerich FP et Vyas KP (1991) Biotransformation of lovastatin. IV. Identification of cytochrome P450 3A proteins as the major enzymes responsible for the oxidative metabolism of lovastatin in rat and human liver microsomes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **290**(2), 355-361.

Wierzbicki AS, Poston R et Ferro A (2003) The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacology & therapeutics* **99**(1), 95-112.

Wigger-Alberti W, Bauer A, Hipler UC et Elsner P (1999) Anaphylaxis due to *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **54**(12), 1330-1331.

Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM et Scott RS (2007) Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *The American journal of cardiology* **100**(9), 1400-1403.

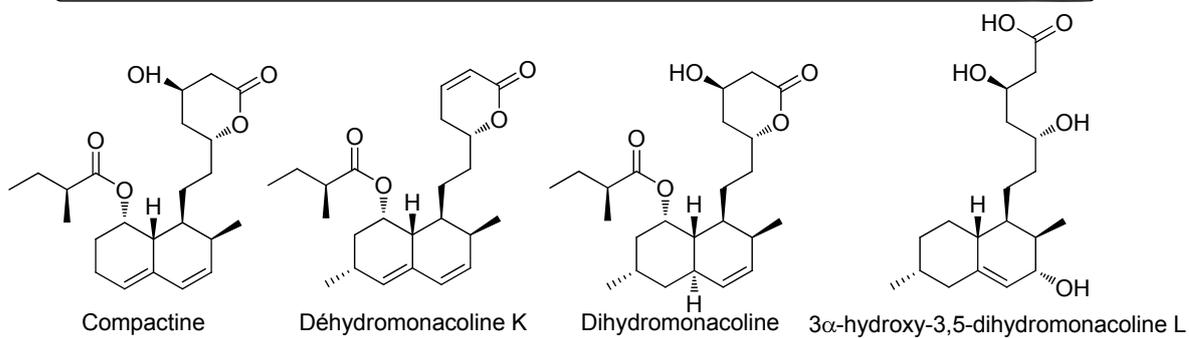
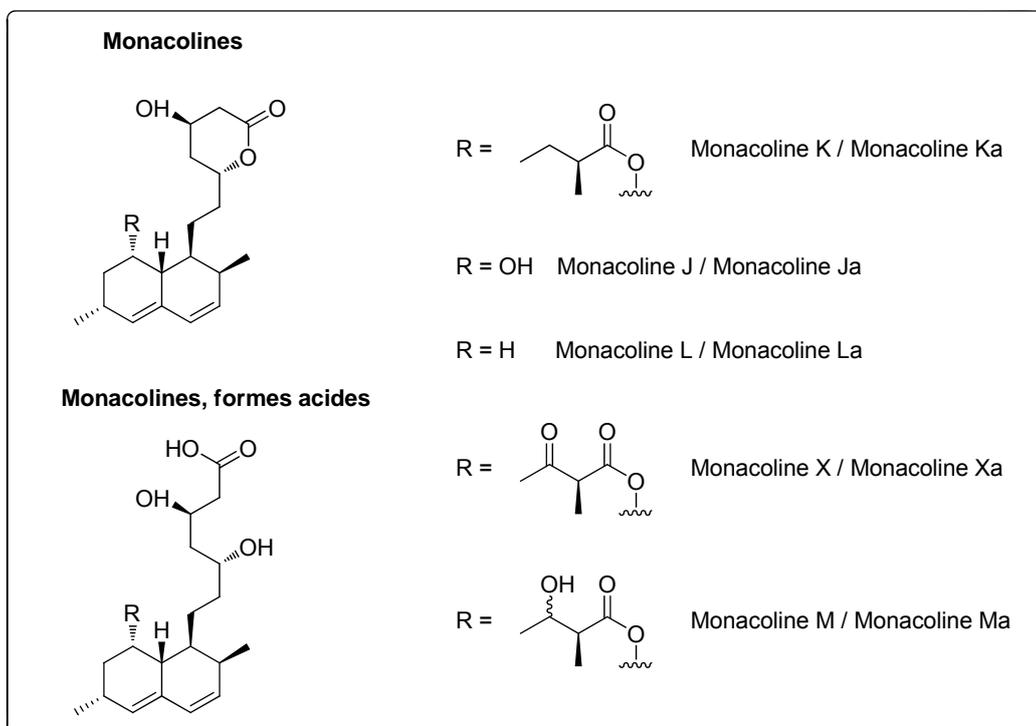
Zhang ML, Peng C et Zhou Y (1999) Methods and compositions employing red rice fermentation products. In. Vol. WO 99/23996'. A61K edn.: China)

ANNEXES

Annexe 1 : Structure des monacolines identifiées dans les compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge »

Annexe 2 : Bilan des réponses reçues lors de la consultation du projet d'avis relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires

ANNEXE 1 : STRUCTURE DES MONACOLINES IDENTIFIEES DANS LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES
CONTENANT DE LA « LEVURE DE RIZ ROUGE »



ANNEXE 2 : BILAN DES REPONSES REÇUES LORS DE LA CONSULTATION DU PROJET D'AVIS RELATIF AUX RISQUES LIÉS À LA PRÉSENCE DE « LEVURE DE RIZ ROUGE » DANS LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Le projet d'avis « levure de riz rouge » mis en consultation entre le 17 octobre et le 15 décembre 2013 a donné lieu à l'expression de cinq parties prenantes :

1. Des particuliers

Cinq consommateurs de levure de riz rouge (quatre femmes et un homme) ont écrit pour partager leur expérience. Leur âge n'a pas été précisé, sauf dans un cas (43 ans).

Quatre d'entre eux ont décrit des douleurs musculaires, associées à des douleurs articulaires dans deux cas. Pour deux d'entre eux, ces effets indésirables étaient déjà apparus sous statine : Staltor® (cérivastatine) pour l'un ; Crestor® (rosuvastatine) pour l'autre. Les deux autres consommateurs n'avaient pas reçu de traitement hypocholestérolémiant auparavant. Parmi ces quatre consommateurs, seulement deux ont précisé le délai d'apparition des effets indésirables (deux mois pour l'un et cinq mois pour l'autre). Dans tous les cas, les douleurs ont cessé à l'arrêt de la consommation de levure de riz rouge.

Le cinquième consommateur n'a pas présenté d'effet indésirable après deux ans de prise de levure de riz rouge alors qu'il ressentait des douleurs musculaires sous fibrates.

2. Un médecin

Un médecin a déclaré un cas d'élévation de la créatine phosphokinase chez un homme de 77 ans qui suivait une prescription médicale de levure de riz rouge depuis environ 10 ans. Cette déclaration, qui faisait suite à l'information parue dans le Quotidien du Médecin du 28 octobre 2013, a fait l'objet d'une demande de complément d'informations, restée sans réponse à ce jour.

3. Des associations de consommateurs

a. En Italie

Une association de consommateurs italiens (*Altroconsumo*) a fait part de son point de vue quant à la sécurité des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge. Elle a transmis un courrier envoyé aux institutions italiennes et européennes (dont l'EMA et l'EFSA). Dans son courrier, l'association demande la reclassification de ces compléments alimentaires en médicament, de sorte que la fabrication soit standardisée, que le nom exact de la substance active et la composition figurent sur l'emballage avec les effets indésirables et les contre-indications et qu'ils soient soumis à prescription médicale.

Un article a été publié en juillet 2013 à ce sujet. Les arguments repris dans cet article sont les mêmes que ceux exposés dans le projet d'avis (présence d'une substance pharmacologiquement active, procédures de fabrication et contrôles moins stricts que pour les médicaments, quantités en monacoline K extrêmement variables d'un complément alimentaire à l'autre, présence d'autres substances actives de la même famille dont le mécanisme d'action et les effets indésirables sont encore inconnus, produit en vente libre qui se présente comme un remède naturel et peut amener les patients à en consommer en plus de leur statine ce qui peut potentialiser les effets indésirables).

b. UFC-Que Choisir

L'association insiste sur la contradiction entre l'allégation (maintenir une cholestérolémie à un niveau normal) et l'effet réel de ces compléments alimentaires (réduire l'hypercholestérolémie). Elle ajoute que le projet d'avis confirme que ces produits à base de levure de riz rouge ont bien une action pharmacologique (type d'effet, intensité de l'effet et effets indésirables comparables à celui d'un médicament statine) et non une action physiologique. Dans ce contexte, UFC-Que Choisir estime que la commercialisation en libre-service de ces substances, qui peuvent être consommées sans le moindre suivi médical, paraît dangereuse pour les consommateurs. UFC-Que Choisir demande que les futures recommandations abordent le problème que constitue le rattachement de ces produits à la réglementation des compléments alimentaires.

4. Des industriels

a. Synadiet

Synadiet a recueilli les chiffres de ventes de 23 entreprises adhérentes et de cinq entreprises non adhérentes *via* un sondage : plus d'un million de boîtes de compléments alimentaires contenant de la LRR ont été vendues en France sur les 12 derniers mois. Sur 26 adhérents, sept ont déclaré avoir eu connaissance d'effets indésirables (27 cas, « soit 1 cas pour 45 500 boîtes vendues »). Les effets indésirables rapportés sont « minimes, peu fréquents (1/45 500 boîtes = 0,002 %) et réversibles ». Ils portent principalement sur des problèmes d'ordre musculaire (crampes et douleurs) ou sur des troubles digestifs (diarrhée, constipation, brûlures d'estomac). Seul un cas concerne une atteinte hépatique. « En comparaison, les statines ont l'inconvénient de provoquer des effets secondaires tels que des douleurs musculaires chez 15 % des patients traités. La proportion d'effets secondaires avec les compléments alimentaires de LRR est donc nettement moindre ».

Il apparaît que 17 adhérents disposent d'une méthode de dosage pour la monacoline K mais tous n'utilisent pas la même méthode (HPLC/UV majoritairement). Parmi eux, 11 adhérents recherchent systématiquement d'éventuelles adultérations (les méthodes employées diffèrent). Par ailleurs, neuf adhérents sur les 10 ayant répondu à la question recherchent également les substances indésirables (citrinine et aflatoxine B1). Néanmoins, il semble que chez certains adhérents cette recherche ne soit pas réalisée à chaque lot sur les deux substances.

Par ailleurs, Synadiet a recueilli des données auprès d'adhérents de syndicats étrangers. En Italie, il semblerait qu'un seul industriel ait répondu au sondage. Il a eu connaissance de 73 cas d'effets indésirables depuis la commercialisation de son complément alimentaire de LRR (4 ans), « soit 1 cas pour 67 100 boîtes vendues ». La dose journalière en monacoline K est de 3 mg dans ce complément alimentaire. En Belgique, cinq adhérents ont répondu au sondage. Les doses journalières contenues dans leurs produits sont plus élevées (de 6,75 à 12 mg). Les ventes annuelles sont de 77 000 boîtes pour ces adhérents. Les effets indésirables rapportés (myalgies du bas du dos) sont issus d'une étude clinique sur l'un des produits et portent sur quatre patients parmi les 142 inclus dans l'étude. Ces quatre patients appartiennent au sous-groupe de 37 patients intolérants aux statines.

« Synadiet et ses adhérents partagent la volonté de faire figurer sur l'étiquetage les précautions d'usages et les recommandations liées à la consommation du produit ». Synadiet recommande à ses adhérents de préciser les mises en garde suivantes sur l'étiquetage des compléments alimentaires à base de LRR :

- déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes, ainsi qu'aux jeunes de moins de 18 ans ;
- déconseillé en cas de maladie hépatique ou rénale, en cas d'hypersensibilité aux statines et en cas de taux anormalement élevé de transaminases ;
- déconseillé en cas de traitement médical à base de statines, demander l'avis de votre médecin.

b. Laboratoire Monin-Chanteaud

Le laboratoire précise que les produits qu'il commercialise sont majoritairement conseillés par des médecins, plus rarement par des pharmaciens. Il commercialise depuis environ 3 ans une spécialité apportant 8,2 mg de monacoline K par jour. Chaque lot de matière première fait l'objet d'un autocontrôle venant compléter le bulletin fournisseur en matière de pesticides, métaux lourds, recherche de citrinine et dosage de monacoline K par HPLC. Le volume de vente est d'environ 45 000 boîtes/an. Le produit fini est dosé par HPLC.

Outre l'archivage de nutrivigilance classique, le laboratoire a mis en place une fiche mensuelle plus spécifique depuis l'introduction de la LRR dans la gamme de produits. Cette fiche a pour but de répertorier les effets secondaires rencontrés et transmis par le patient à leur médecin prescripteur. Plus de 1000 médecins sont ainsi interrogés chaque mois. Le laboratoire a ainsi mis en place une étude statistique sur les résultats obtenus et sur les effets secondaires éventuels liés à la prise de ce produit. Cette étude s'achève et l'analyse de ses résultats sera bientôt terminée (résultats non communiqués à ce jour). L'analyse de la nutrivigilance classique a montré que les quelques cas de crampes musculaires et parfois d'augmentation des CPK sont toujours été liés à un dépassement de la dose journalière (conseillée ou non par le médecin).

Le laboratoire pense que la LRR est un produit sensible sur lequel il semblerait nécessaire de statuer davantage. Il remet en cause la décision de la commission européenne quant à l'efficacité à partir de 10 mg et ajoute qu'il préfère ne pas alléguer et rester à 8 mg en se basant sur l'hypothèse qu'au-delà de 8 mg la possibilité de quelques effets secondaires mineurs est déjà présente.

Concernant l'étiquetage, le laboratoire mentionne déjà des précautions d'emploi : ne pas utiliser chez l'insuffisant rénal et en cas de pathologie hépatique, ne pas utiliser chez la femme enceinte, ne pas utiliser en association avec un médicament contre le cholestérol, ne pas utiliser en cas d'allergie avérée aux statines, réservé à l'adulte.

c. Laboratoire Oméga Pharma (Belgique)

Le laboratoire Oméga Pharma reprend les points de synthèse un à un.

- *La LRR contient une molécule qui est un médicament dans plusieurs pays.*

Le laboratoire avance trois arguments pour continuer la commercialisation de compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge : la LRR peut être considérée comme une « autre substance ayant un effet nutritionnel ou physiologique » dans la définition réglementaire du complément alimentaire ; la LRR n'est pas un novel food car elle était utilisée avant 1997 ; l'EFSA a donné un avis favorable sur la relation entre la consommation de monacoline K et le maintien d'une cholestérolémie normale, d'où un effet physiologique bénéfique. Le laboratoire rappelle que la coexistence de deux statuts réglementaires est légalement possible en donnant l'exemple de vitamines ou plantes autorisées à la fois dans les médicaments et dans les compléments alimentaires. Il ajoute que la présence seule de monacoline K ne suffit pas pour conclure que la LRR est un médicament. Enfin, « les produits contenant plus de 10 mg de monacoline K sont susceptibles d'être classés comme médicaments par fonction, mais pas les produits contenant des doses inférieures ».

- *La composition en monacolines dans la LRR est très variable et il n'existe pas de méthode de dosage standardisée.*

Le laboratoire quantifie la monacoline K dans la matière première et dans le produit fini par LC/MS-MS, « qui permet de séparer les deux formes (acide et lactone) ». Le laboratoire soutient la validation de cette méthode d'analyse et se dit prêt à fournir des données pour garantir la reproductibilité de la méthode.

- *La LRR contient des substances potentiellement toxiques et provoque des effets indésirables.*

La présence de citrinine ne peut être exclue, la limite actuellement appliquée par le laboratoire est de 50 µg/kg (« significativement inférieure à la limite européenne de 2000 µg/kg »). Par ailleurs, il est fait référence dans le projet d'avis à 12 cas d'imputabilité vraisemblable à très vraisemblable collectés par le système de nutrivigilance français. « Seulement 1 cas sur les 12 est jugé grave (nausées, faiblesse musculaire, transaminases augmentées). Le nombre d'incidents (12 cas en 4 ans soit 3 cas/an) correspond à un pourcentage de 0,0008 (calcul basé sur un total de 1 085 991 boîtes vendues sur les trois dernières années en France, comme rapporté par IMS Health) ». Il est fait référence également aux cas collectés par le système de surveillance italien des produits naturels de santé, avec une imputabilité possible dans 4 cas d'atteintes musculaires. Ces cas ont été rapportés entre avril 2002 et mai 2013, soit sur une période de 11 ans. « En prenant en compte le nombre total de vente sur les trois dernières années (9 359 276 boîtes, rapporté par IMS Health) et 0,4 cas/an (4 cas en 11 ans soit 1,1 cas en 3 ans), le nombre d'incidents correspond à 0,00001 %. Dans la période précédant l'acquisition d'Arterin par Omega Pharma (2006 jusqu'au début de l'année 2013, soit environ 7 ans), 4 événements indésirables possiblement imputables ont été rapportés en Belgique. Avec une moyenne de 107 503 boîtes vendues par an pour Arterin (322 510 sur les trois dernières années) et pas plus d'un cas par an, le nombre d'incidents serait égal à 0,0009 % ». Le laboratoire conclut en montrant que ces pourcentages d'incidents sont extrêmement bas, « d'autant plus que les consommateurs n'achètent pas qu'une seule boîte. Les tests avec placebo conduisent probablement à un plus grand nombre d'événements indésirables et les statines sont responsables d'effets indésirables chez 10 à 20 % des patients traités ».

Justification du faible nombre d'incidents par le laboratoire : « l'utilisation de la LRR n'est pas couramment associée à des myopathies et le risque d'apparition d'effets typiques induits par les statines est faible. Les patients intolérants aux statines qui présentaient des myalgies sous statine tolèrent bien la levure de riz rouge. Le fait que la dose de monacoline K dans la LRR soit plus faible que le seuil nécessaire pour déclencher des myalgies associées aux statines est une explication possible. Accuser les médicaments pour divers effets secondaires perçus est une tendance naturelle, sachant que les statines sont connues pour avoir déclenché des douleurs musculaires et que tout le monde ressent des douleurs musculaires ou articulaires de temps en temps. Les produits contenant de la levure de riz rouge sont donc plus susceptibles de donner lieu à des déclarations biaisées d'effets indésirables ».

- Il existe des populations sensibles et des situations à risque pour lesquelles la levure de riz rouge ne doit pas être consommée.

« Les gestionnaires en France sont particulièrement circonspects quant aux mises en garde sur l'étiquetage des compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge. L'étiquetage d'Arterin indique clairement de ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement, que le produit n'est pas recommandé si le consommateur prend un médicament hypocholestérolémiant ou présente des pathologies hépatiques ou rénales, que le produit n'est pas recommandé avec la consommation de pamplemousse (jus ou fruit). Si la nécessité de mises en garde supplémentaires est démontrée, les gestionnaires peuvent modifier l'étiquetage en conséquence. Omega Pharma recommande toujours de consulter un professionnel de santé avant de prendre Arterin ».

d. Laboratoires Phacobel (Belgique)

Le laboratoire précise qu'une liste de précautions d'emploi basées sur celles de la lovastatine est mentionnée sur la notice de leur produit (Artéchol). Ce produit est standardisé à 3 % (400 mg de levure de riz rouge par gélule, soit 12 mg de monacoline K garantis dans chaque gélule). Chaque lot est analysé par un autre laboratoire selon la méthode chinoise (extraction de monacoline K par ultrasons dans de l'éthanol 75 % suivie d'une analyse par HPLC avec détection UV à 238 nm) pour déterminer la quantité exacte de monacoline K présente dans la matière première et dans le produit fini. La méthode HPLC leur permet « de visualiser les autres formes de monacolines présentes dans l'échantillon et de distinguer la forme acide de la forme lactone de la monacoline K ». La souche de *Monascus purpureus* choisie par le laboratoire « produit une quantité élevée de monacoline K avec un ratio de forme acide/lactone de 75 %/25 % tout en produisant très peu de citrinine, inévitablement produite lors du processus de fermentation ». Le laboratoire précise que le certificat d'analyse procuré par le fournisseur de levure de riz rouge « garantit l'absence de citrinine dans les échantillons » mais que des contrôles systématiques sont effectués « une seconde fois à chaque réception de matière première pour vérifier la quantité de citrinine éventuellement présente par HPLC comme recommandé par l'EFSA ».

Le produit commercialisé par les laboratoires Phacobel a fait l'objet d'une étude clinique européenne, étude Mona Lisa. Il s'agit d'une étude prospective menée chez 123 patients hypercholestérolémiques (86 patients n'ayant jamais reçu de traitement par statines et 37 patients intolérants aux statines de synthèse). La durée du traitement était de six semaines. Cette étude a permis de « démontrer l'efficacité de l'Artéchol mais également sa bonne tolérance ». Une diminution des taux de cholestérol total et de LDL-C, allant de 19 à 21 % a été observée tandis qu'aucune variation significative des taux de HDL-C, de triglycérides sanguins et de créatine phosphokinase (CPK) n'a été mise en évidence. Les 86 patients n'ayant jamais reçu de traitement par statine au préalable ont montré une bonne tolérance. Chez les 37 patients intolérants aux statines de synthèse, quatre cas de myalgies (douleurs au niveau du dos) ont été rapportés. Le laboratoire conclut que l'Artéchol a démontré 89 % de bonne tolérance dans ce groupe de patients.

Une seconde étude clinique randomisée en double aveugle (Artéchol vs placebo) est actuellement en cours de réalisation. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité de l'Artéchol chez une population de patients à risque cardiovasculaire élevé mais intolérants aux statines de synthèse. Le temps de traitement dans cette étude est de 12 semaines. Les résultats ne sont pas encore connus.

Dans la notice du produit, la consommation est déconseillée : aux femmes enceintes ou allaitantes, aux insuffisants hépatiques et rénaux, en association avec du jus de pamplemousse, aux enfants. Une consommation journalière de 12 mg de monacoline K est conseillée, répondant, d'après le laboratoire, aux allégations de santé imposées par l'EFSA.

Outre la citrinine, le laboratoire fait contrôler également de façon systématique la présence d'arsenic dans chaque lot. Le fournisseur contrôle les taux de cadmium, de plomb, de mercure, d'aflatoxine B1, de Salmonelle et d'E. coliforme.

En conclusion, le laboratoire admet que « l'usage d'un complément alimentaire à base de levure de riz rouge de moindre qualité, sous-contrôlé et non standardisé peut exposer les consommateurs à un risque sanitaire ». C'est pourquoi le laboratoire « soutient l'établissement d'un contrôle plus strict concernant la qualité des produits à base de levure de riz rouge présents sur le marché européen afin d'assurer la sécurité des patients ».

5. L'Académie nationale de Pharmacie

L'Académie nationale de Pharmacie approuve les préoccupations soulevées dans le projet d'avis mis en consultation, notamment la variabilité de composition en monacolines, la présence de substances potentiellement toxiques, l'observation d'effets indésirables et l'absence de méthode de dosage standardisée. Elle se prononce « pour l'inscription de la monacoline K à l'annexe III du règlement (CE) n° 1925/2006 et pour l'interdiction en France de tous les compléments alimentaires contenant de la LRR, à moins que ceux-ci ne renferment que des traces de monacolines et de citrinine et sous condition de prévoir un étiquetage approprié mentionnant obligatoirement la méthode de dosage et sa sensibilité ».

6. L'EFSA

L'EFSA fait part de sa satisfaction quant au projet d'avis, « qui fournit des cas bien documentés d'effets indésirables potentiellement associés à des compléments alimentaires contenant de la levure de riz rouge provenant du système de nutrivigilance et de la littérature ».

L'EFSA rappelle, comme expliqué dans le projet d'avis, que les risques sanitaires liés à la citrinine dans l'alimentation sont abordés dans son avis publié en mars 2012. Par ailleurs, comme le règlement (CE) N° 1924/2006 ne prévoit pas d'évaluation des risques mais plutôt une évaluation de la justification scientifique des allégations de santé (évaluation de l'efficacité), l'EFSA n'a pas réalisé une évaluation des risques associés à la consommation de levure de riz rouge, bien qu'elle connaisse les effets indésirables potentiels et interactions avec d'autres produits (statines notamment). Dans ce contexte, il était très important d'attirer l'attention des gestionnaires de risques en émettant des mises en garde dans les avis de l'EFSA sur les allégations de santé liées aux produits contenant de la levure de riz rouge, c'est-à-dire avec la précision suivante dans la section « conditions et restrictions d'utilisation » : concernant les restrictions d'utilisation, il est fait référence au RCP des médicaments contenant de la lovastatine disponible sur le marché européen et à l'avis de l'EFSA sur la citrinine, une mycotoxine néphrotoxique pouvant être produite par certaines souches de *Monascus purpureus*.

En conclusion, « l'EFSA est chargée de fournir des avis scientifiques sur la sécurité des denrées alimentaires pour les gestionnaires de risques de l'Union européenne, mais l'EFSA n'est pas impliquée dans tout le processus législatif lancé sur la base d'un avis de l'EFSA. L'autorisation pour l'utilisation des allégations de santé dans l'UE, y compris les conditions définitives d'utilisation, la formulation de l'allégation ainsi que toute restriction d'utilisation relève en fin de compte de la compétence de la Commission européenne et des États membres ».