

# Mise en évidence par LC-MS/MS du pseudohyperaldostéronisme par intoxication à la glycyrrhizine

A. Violin<sup>a</sup>, V. Biering<sup>a</sup>, C. Derouin<sup>a</sup>, C. Renaud<sup>a</sup>, E. Gandriau<sup>a</sup>, N. Graveline<sup>a</sup>, D. Masson<sup>a,b</sup>, R. Gaisne<sup>c</sup>, G. Lamirault<sup>d</sup>, D. Drui<sup>e</sup>, L. Figueres<sup>c</sup>, K. Bach-Ngohou<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Pôle de Biologie, Laboratoire de Biochimie, F-44000 Nantes, France  
<sup>b</sup> Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, The enteric nervous system in gut and brain disorders, IMAD, F-44000 Nantes, France  
<sup>c</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service de Néphrologie et d'Immunologie Clinique, F-44000 Nantes, France  
<sup>d</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires, L'Institut du Thorax, F-44000 Nantes, France  
<sup>e</sup> Nantes Université, CHU Nantes, Service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition, L'Institut du Thorax, F-44000 Nantes, France

## Introduction

Le pseudohyperaldostéronisme (PHeA) par intoxication à la glycyrrhizine associe hypertension artérielle (HTA) et hypokaliémie. A l'instar de certaines boissons anisées (avec ou sans alcool) et de confiseries à base de réglisse, de nombreux aliments contiennent ce composé, et l'interrogatoire ne permet pas toujours de les déceler, induisant alors une recherche inutile d'autres causes d'HTA hypokaliémique. Ce travail a pour but de trouver des paramètres biologiques permettant le diagnostic. L'acide glycyrrhétinique, métabolite actif de la glycyrrhizine, inhibe la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 $\beta$ -HSD) de type 2, empêchant alors la conversion du cortisol en cortisone inactive. Le cortisol exerce donc un effet aldostérone-like en venant stimuler les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR), ce qui est à l'origine de la physiopathologie du PHeA (1).

Notre hypothèse est qu'un rapport cortisol/cortisone (RCC) élevé pourrait être un bon indicateur d'une intoxication à la glycyrrhizine.

Les objectifs de ce travail ont été de :

- déterminer si la consommation de glycyrrhizine peut être révélée par le dosage sanguin de ce composé ou de son métabolite.
- calculer le RCC pour :
  - établir des valeurs de référence chez des sujets sains.
  - étudier sa cinétique sur 24 heures chez des volontaires ayant ponctuellement consommé un produit contenant de la glycyrrhizine.
  - comparer le RCC de sujets sains avec celui de différents groupes de patients (PHeA par intoxication à la glycyrrhizine avérée, ou autres étiologies d'HTA).

## Matériel et méthode

Population étudiée et recueil des échantillons sanguins :

- 30 volontaires sains (14H et 16F, 19 à 55 ans), sans HTA et sans traitement antihypertenseur, ont été prélevés le matin vers 8h, pour établir des valeurs de référence du RCC. Aucun n'avait consommé d'aliment ou boisson à base de réglisse dans les 24h précédant le prélèvement.
- 11 volontaires sains ont consommé un produit à base de réglisse (confiseries ou boissons). Les prélèvements sanguins ont été réalisés avant (T0) puis 6, 10 et 24h après l'ingestion (T+6, T+10 et T+24).
- 23 échantillons de patients présentant HTA et/ou hypokaliémie (6 patients avec consommation régulière de produits à base de glycyrrhizine, 4 avec hyperaldostéronisme primaire (HAP), 2 avec corticosurrénalome, 10 avec tumeur sécrétant des catécholamines (PPGL) et 1 hypokaliémie dans un contexte infectieux) ont aussi été analysés.

Dosages effectués :

Sur tous les échantillons, des dosages de glycyrrhizine, d'acide glycyrrhétinique, de cortisol et de cortisone ont été réalisés par LC-MS/MS (Xevo TQ-XS, Waters Corporation).

Etablissement des valeurs de référence du RCC :

Le RCC est calculé grâce aux valeurs de cortisol et de cortisone. Les valeurs de référence ont été obtenues par une méthode de transformation paramétrique selon Geffré et al (2), grâce à la macro Reference Value Advisor sous Microsoft Excel.

## Résultats

- Etablissement des valeurs de référence du RCC :

Médiane	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de référence retenu
3,6	3,5	0,7	2,2 – 7,2

- Cinétique du RCC après consommation ponctuelle d'un produit contenant de la glycyrrhizine chez 11 volontaires sains :

Tous avaient une kaliémie normale.

La glycyrrhizine, très peu absorbée, n'était pas toujours détectable. Seule l'évolution des taux d'acide glycyrrhétinique et du RCC est présentée (figures 1 et 2).

Fig. 1: Evolution de l'acide glycyrrhétinique en fonction du temps

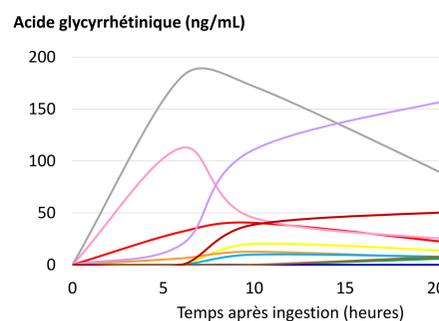
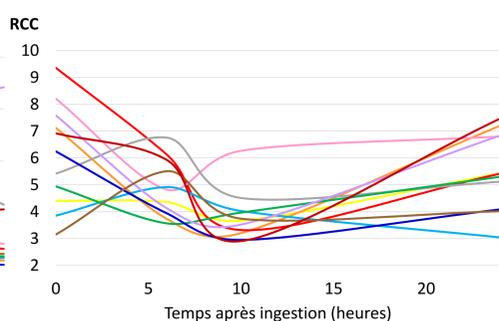


Fig. 2: Evolution du RCC en fonction du temps



— 10 Cachou Lajaunie® — 5 Stoptou® — 10 Stoptou® — 10 Rotella® (Haribo®)  
 — 15 Rotella® (Haribo®) — 1 verre de Pastis — 3 verres de Pastis — 3 verres de Pacific® (sans alcool)  
 — 3 verres d'Antésite® dilué — 1 infusion à la réglisse — 3 infusions à la réglisse

- Comportement du RCC chez des patients présentant une HTA et/ou une hypokaliémie : cf. figure 3.

Fig. 3: Valeurs du RCC dans les différents groupes de patients



Le RCC ne s'élève pas de manière significative après consommation ponctuelle de glycyrrhizine. Mais nous observons bien une élévation du RCC après une consommation chronique chez les patients pour lesquels l'intoxication a été confirmée (concentrations détectables de glycyrrhizine ou d'acide glycyrrhétinique). Cependant, nous remarquons également une augmentation du RCC chez des patients atteints de tumeur surrénalienne ou des patients présentant un syndrome inflammatoire marqué (hypokaliémies autres).

## Discussion

Un des patients ayant consommé un produit à base de réglisse présente un RCC normal, comme le montre la figure 3. Ceci peut s'expliquer par un prélèvement sanguin réalisé à distance de l'arrêt de la consommation et alors que la kaliémie était aussi normalisée (patient transféré d'un centre hospitalier extérieur).

Hormis ce cas, nous confirmons que le RCC est bien augmenté lors d'une consommation chronique de produit à base de réglisse. Il est néanmoins aussi augmenté dans plusieurs autres situations. En effet, la littérature montre qu'il existe une augmentation de l'activité de la 11 $\beta$ -HSD de type 1 dans des cas de tumeurs surrénaliennes ou de syndrome inflammatoire (3). La figure 4 récapitule l'action de la 11 $\beta$ -HSD1 et de la 11 $\beta$ -HSD2. Nous proposons ainsi un arbre décisionnel (figure 5) comme aide au diagnostic différentiel entre le PHeA par intoxication à la glycyrrhizine et l'HAP.

Fig. 4: Action de la 11 $\beta$ -HSD1 et de la 11 $\beta$ -HSD2

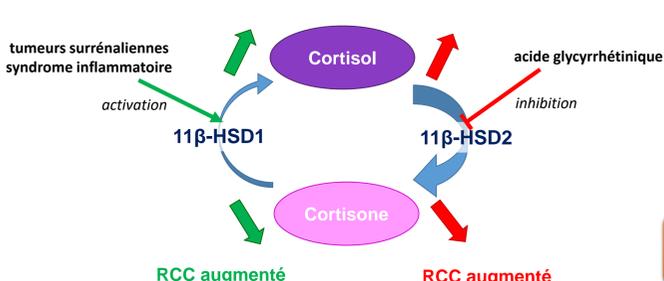
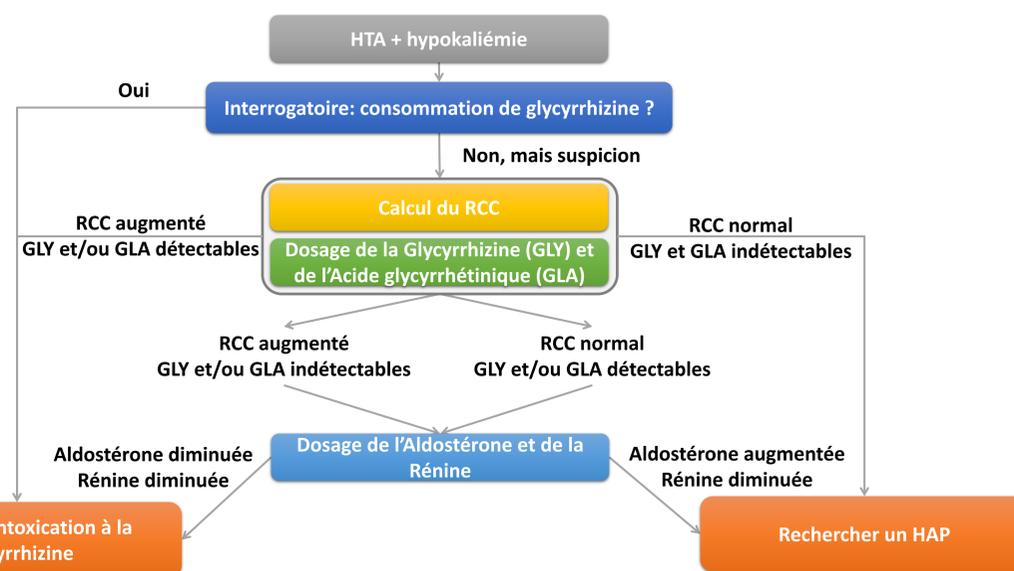


Fig. 5: Arbre décisionnel pour le diagnostic différentiel du PHeA et de l'HAP



## Conclusion

Le RCC peut constituer un argument supplémentaire au diagnostic du PHeA par intoxication à la glycyrrhizine. Cependant, un RCC élevé n'est pas spécifique de cette pathologie. Il convient de confronter ce paramètre au contexte clinique, notamment à la recherche d'une consommation d'un produit à base de réglisse, à l'imagerie et à d'autres examens biologiques complémentaires (glycyrrhizine et acide glycyrrhétinique, aldostérone et rénine).

Déclaration de conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références bibliographiques :

- Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, Fathy A, Rashad R, Abdelmalak HD, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012 Aug;3(4):125–38.
- Geffré A, Concordet D, Braun JP, Trumel C. Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel. Vet Clin Pathol. 2011 Mar;40(1):107–12.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev. 2013 Jul;93(3):1139–206.