

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 mai 2018

AVIS

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

Avis relatif à trois cas d'allergie à des compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu trois signalements d'effets indésirables sévères (score de sévérité de niveau 3 sur une échelle de 4) vraisemblablement ou très vraisemblablement liés à la consommation de compléments alimentaires. Ces signalements impliquaient des pollens ou des produits de la ruche¹ : Gelée royale 1000 mg[®] à croquer associé à Vitalité 4G dynamisant[®] en sticks fabriqués par Forté Pharma (2016-328), Propolia[®] gommes de propolis fabriqué par Apimab (2015-086) et Séréllys^{®2}, de la société Séréllypharma (2012-153).

Etant donné la sévérité des effets indésirables rapportés et le caractère commun de ces trois signalements, l'Anses, en application de la procédure qualité relative à la nutrivigilance, a estimé nécessaire de les porter à la connaissance du grand public et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur.

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'Anses a confié l'expertise à deux rapporteurs externes et au groupe de travail « Nutrivigilance ». Le présent avis a été discuté le 16 janvier 2018 et adopté le 30 janvier 2018 par le groupe de travail « Nutrivigilance », puis présenté au CES « Nutrition humaine » le 14 mars 2018, date à laquelle le document a été validé.

¹ Les produits de la ruche sont les produits que les abeilles récoltent (pollens, nectar, propolis) ou qu'elles fabriquent (miel, gelée royale).

² Le produit ayant fait l'objet de la déclaration est devenu à présent une gamme de plusieurs produits. Dans la suite de l'avis, le nom « Séréllys[®] » désignera le produit tel que déclaré en 2012, contenant un extrait de pollen et de la vitamine E.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

3.1. Cas de nutrivigilance 2016-328 (Gelée royale 1000 mg[®] à croquer et Vitalité 4G dynamisant[®])

3.1.1. Composition des produits

Sur la base des informations publiques disponibles, un comprimé de Gelée royale 1000 mg[®] à croquer contient 333 mg de gelée royale lyophilisée équivalent à 1000 mg de gelée royale fraîche. Le produit Vitalité 4G dynamisant[®] contient, pour un stick, les ingrédients principaux suivants : 290 mg d'acérola titré en vitamine C, 150 mg de ginseng, 85 mg de guarana, 80 mg de gelée royale lyophilisée équivalent à 240 mg de gelée royale fraîche, 50 mg de caféine et 30 mg de gingembre.

3.1.2. Description du cas

Il s'agit d'une femme de 29 ans, présentant une allergie au pollen et ne suivant aucun traitement. Le 13 octobre 2016, elle consomme, dans le cadre d'un test de goût pour un laboratoire, un comprimé du complément alimentaire Gelée royale 1000 mg[®] à croquer et un stick du complément alimentaire Vitalité 4G dynamisant[®]. Quinze minutes plus tard, ses yeux sont rouges, elle éternue et présente un écoulement nasal, des difficultés pour respirer, un bronchospasme, une toux et une bouffée vasomotrice.

Elle consulte aux urgences où une perfusion de corticoïdes et de l'adrénaline en aérosol lui sont administrées. Un antihistaminique (Aérius[®]) et un corticoïde (prednisolone) lui sont prescrits en traitement de sortie.

Par la suite, elle consulte son allergologue qui confirme par des tests spécifiques une allergie à certains pollens dont les graminées et l'armoise. Une éviction de tous produits ou aliments contenant du miel, de la gelée royale ou d'autres dérivés de la ruche lui est recommandée.

Depuis, elle n'a pas présenté nouvelle de crise.

Ce tableau clinique présente une sévérité de niveau 3 selon l'échelle de Nutrivigilance³.

3.1.3. Imputabilité

L'imputabilité des compléments alimentaires dans la survenue de l'atteinte allergique a été analysée 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).

3.1.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet, qui est de quinze minutes, a été jugé compatible. L'effet régressant après l'arrêt des produits et après l'administration d'un traitement d'urgence, l'évolution est qualifiée de

³ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

« suggestive ». Les compléments alimentaires n'ont pas été réintroduits. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3⁴.

Le score sémiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, l'allergie au pollen est un facteur de risque à l'allergie à la gelée royale (Dutau 2009). Par conséquent, le score sémiologique est S2⁵.

Le score intrinsèque, qui résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique, est donc I3, signifiant que la responsabilité des compléments alimentaires dans la survenue de l'effet allergique est vraisemblable⁶.

3.1.3.2. Score extrinsèque

3.1.3.2.1. Score bibliographique

Le score bibliographique rend compte des connaissances scientifiques, disponibles au moment de la recherche, sur les effets indésirables rapportés pour un produit et/ou ses composants. La recherche suivante n'a concerné que les effets indésirables de nature allergique.

■ Gelée royale

En 1997, une enquête est menée auprès des employés d'un centre hospitalier universitaire à Hong Kong afin d'étudier la consommation et l'hypersensibilité à la gelée royale. Sur les 1472 employés ayant répondu au questionnaire, 461 sujets (31,3 %) admettent avoir déjà pris de la gelée royale dans le passé dont 9 sujets (0,6 %) rapportent au total 13 effets indésirables à la gelée royale. Les effets déclarés sont l'urticaire, l'eczéma, la conjonctivite, la rhinite et la dyspnée. Un sujet asthmatique a présenté une exacerbation de son asthme suite à la consommation de gelée royale. Par ailleurs, deux sujets déclarent avoir présenté plusieurs épisodes de réaction allergique apparaissant dans les 2 heures suivant la prise de gelée royale (Leung *et al.* 1997).

Plusieurs cas de choc anaphylactique, d'anaphylaxie, d'asthme ou de bronchospasme apparus suite à l'ingestion de gelée royale ont été rapportés dans d'autres articles. Ils sont résumés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Le score bibliographique pour ce composant est B3⁷.

⁴ Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

⁵ Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

⁶ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

⁷ Le score bibliographique s'échelonne de B0 à B3. Un score B3 correspond à un effet notoire.

Tableau 1 : cas rapportés dans la littérature de choc anaphylactique, d'anaphylaxie, d'asthme ou de bronchospasme causés par la gelée royale

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires éventuels
Roger <i>et al.</i> (1995)	F, 15 ans	Terrain atopique	Gelée royale, quantité inconnue	15 minutes	Angioœdème localisé, urticaire généralisée, dysphonie et bronchospasme	« Prick-to-prick » ⁸ positif à la dilution 1/10 de gelée royale	
Peacock, Murray, et Turton (1995)	F, 31 ans	Asthme léger	Gelée royale, deux capsules	40 minutes	Difficultés respiratoires sévères, cyanose, somnolence, asthénie, bradypnée et tachycardie	Aucun	Six semaines plus tard, elle ressent à nouveau des difficultés respiratoires 40 minutes après l'ingestion de gelée royale
Leung <i>et al.</i> (1995)	F, 26 ans	Asthme modéré	Gelée royale et ginseng, une capsule	30 minutes	Crise d'asthme	« Prick-test » ⁹ positif à la gelée royale Test de provocation orale positif (asthme sévère 90 minutes après)	Gelée royale consommée pour la première fois 2 jours auparavant
	F, 33 ans	Asthme	Gelée royale fraîche, demi-cuillère à café	20 minutes	Crise d'asthme sévère, rhino-conjonctivite et angioœdème	« Prick-test » positif à la gelée royale.	Gelée royale déjà consommée une fois 2 ans auparavant
	H, 66 ans	Asthme	Gelée royale, quantité inconnue	30 minutes	Asthme, anaphylaxie et arrêt respiratoire	« Prick-test » positif à la gelée royale.	Gelée royale déjà consommée auparavant

⁸ Le « prick-to-prick » est un prick-test utilisé pour les aliments frais. L'aliment frais est piqué dans un premier temps puis la peau est piquée dans un deuxième temps avec la même aiguille.

⁹ Le « prick-test » est une micropuncture épidermique réalisée par une lancette ou une aiguille.

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires éventuels
	F, 19 ans	Asthme	Gelée royale, quantité inconnue	20 minutes	Asthme, rhinite et obstruction des voies respiratoires supérieures	« Prick-test » positif à la gelée royale	Première consommation de gelée royale
	F, 23 ans	Asthme	Gelée royale, quantité inconnue	60 minutes	Sifflements respiratoires aigus	« Prick-test » positif à la gelée royale	Première consommation de gelée royale
	F, 30 ans	Asthme	Gelée royale, quantité inconnue	20 minutes	Asthme aigu	« Prick-test » positif à la gelée royale	Gelée royale consommée pour la première fois 2 jours auparavant
	F, 43 ans	Asthme	Gelée royale, quantité inconnue	5 minutes	Dyspnée, sifflements respiratoires, angioœdème et hypotension	« Prick-test » positif à la gelée royale	Première consommation de gelée royale
Harwood <i>et al.</i> (1996)	H, 22 ans	Asthme	Gelée royale, un comprimé	20 minutes	Crise d'asthme sévère, urticaire et conjonctivite	Aucun	Aucune autre étiologie que la gelée royale n'a été identifiée pour ce cas
	H, 23 ans	Asthme	Gelée royale, un comprimé	2 heures	Dyspnée puis arrêt cardiaque Emphysème sous-cutané, pneumomédiastin et urticaire étendue dans les 24 heures	Aucun	Prise d'un premier comprimé de gelée royale dans les 3 jours précédents. Deux heures après, apparition de légers sifflements respiratoires
Laporte <i>et al.</i> (1996)	F, 17 ans	Asthme atopique	Gelée royale, quantité inconnue	30 minutes	Bronchospasme, urticaire	Aucun	La dernière crise d'asthme (cause inconnue) remontait à 5 ans
	H, 17 ans	Asthme atopique	Gelée royale, ginseng, tocophérol, quantité inconnue	2 heures	Bronchospasme, prurit	Aucun	La dernière crise d'asthme (cause inconnue) remontait à 9 ans

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires éventuels
	F, 19 ans	Pas d'antécédent d'asthme	Gelée royale, quantité inconnue	30 minutes	Bronchospasme, œdème des paupières	Aucun	Prise de co-trimoxazole 12 heures avant l'apparition du bronchospasme
Anzfa (2002)	F, 11 ans	Allergie aux acariens, chats, chevaux et pollen de plantain,	Gelée royale, une ampoule de 10 mL	20 minutes	Diarrhée, bronchospasme sévère, difficultés respiratoires, vomissement, arrêt cardiaque, décès	Aucun	Choc survenu après la quatrième exposition à la gelée royale. Crise d'asthme lors de l'avant dernière exposition
	H, 31 ans	Asthme léger	Gelée royale, quantité inconnue	Délai inconnu	Crise d'asthme sévère, arrêt cardio-respiratoire, décès	Aucun	Doutes sur la responsabilité de la gelée royale
	F, 23 ans	Asthme léger	Gelée royale, une gélule de 2000 mg	Délai inconnu	Dyspnée évoluant en crise d'asthme sévère, arrêt cardiaque, décès	Dosage des tryptases négatif	Imputabilité de la gelée royale jugée possible.
Takahama et Shimazu (2006)	H, 33 ans	Non précisés	Gelée royale, Pabron Ace [®] , Bishin Club Seatome [®] et Bishin Club Vitamin C&E [®] , quantité inconnue	Quelques heures	Vertiges, engourdissement des doigts, démangeaison généralisée, dyspnée, sifflements respiratoires, perte de connaissance, érythème généralisé, œdème frontal	« Prick-test » seulement positif à la gelée royale	Gelée royale déjà consommée plusieurs fois par le passé, sans réaction

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires éventuels
Testi <i>et al.</i> (2007)	H, 28 ans	Asthme sévère	Cefonicide, posologie inconnue Gelée royale, quantité inconnue	15 minutes	Dyspnée, sifflements respiratoires, toux, oppression de la poitrine après la 4 ^{ème} injection de Cefonicide Le lendemain, dyspnée sévère et perte de conscience 15 minutes après la 5 ^{ème} injection de Cefonicide	« Prick-test » positif à la gelée royale « Prick-test » et test intradermique négatifs pour le Cefonicide	Pendant la procédure de diagnostic, découverte de la prise par le patient de gelée royale après chaque injection
Katayama, Aoki, et Kawana (2008)	F, 26 ans	Asthme bronchique, rhinite, conjonctivite allergiques, dermatite atopique	Boisson à la gelée royale pure, quantité inconnue	15 minutes	Anaphylaxie, érythème généralisé, prurit, œdème des paupières, sifflements respiratoires, hypoxémie et perte de connaissance	« Prick-test » positif à la boisson à la gelée royale pure	Gelée royale déjà consommée auparavant mais première consommation de cette boisson
Suzuki <i>et al.</i> (2011)	H, 18 ans	Non précisés	Poche de gelée contenant de la gelée royale, consommée pendant un repas, quantité inconnue	60 minutes	Sifflements respiratoires, dyspnée, œdème facial, perte de conscience pendant un footing	« Prick-test » positif à la gelée royale Test de provocation orale positif	La pratique sportive seule n'a pas provoqué d'asthme ou d'anaphylaxie
Mizutani <i>et al.</i> (2011)	F, 26 ans	Asthme bronchique	Gelée royale, un comprimé	30 minutes	Dyspnée, œdème facial sévère et érythème	« Prick-tests » positifs à la poudre du comprimé et à la poudre de gelée royale	Consommation par le passé de boisson à la gelée royale mais première consommation sous forme de comprimé

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires éventuels
Vila, Bartolome, et Moreno (2013)	F, 11 ans	Eternuements intermittents, prurit nasal et rhinorrhée	Boisson contenant de la gelée royale et du fructose, quantité inconnue	2 heures	Dysphonie, toux, sifflements respiratoires et œdème des paupières	« Prick-tests » positifs à la gelée royale et aux acariens domestiques Test de provocation orale positif pour la gelée royale	Première consommation de cette boisson Les expériences menées montrent que les protéines de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> et les protéines de gelée royale présentent des épitopes allergènes communs. Sensibilisation préalable aux acariens possible
Fantini <i>et al.</i> (2014)	F, 7 ans	Aucun	Gelée royale, quantité inconnue	10 minutes	Œdème de la langue et des lèvres, prurit du palais	« Prick-test » positif à la gelée royale IgE spécifiques à d'autres allergènes retrouvés	Un mécanisme de réaction croisée avec d'autres allergènes est possible
RAV (2015)	F, 39 ans	Rhinite saisonnière dans l'adolescence et rhinoconjonctivite aux épithélia animaux	Gelée royale, un gramme	Immédiat	Choc anaphylactique	« Prick-test » positif à la gelée royale incriminée	Premier cas impliquant la gelée royale déclaré au réseau Allergo-Vigilance

■ Acérola

Un seul cas de réaction anaphylactique (urticaire, démangeaison dyspnée, et tachycardie) a été rapporté chez un homme de 37 ans, cinq minutes après avoir consommé un jus de pomme enrichi en acérola. Il présente depuis treize ans un rhume des foins saisonnier et souffre depuis son enfance d'une urticaire de contact importante induite par des produits en latex. Il a également des antécédents d'allergie à l'avocat, au céleri, aux noix/noisettes et au curry. Les tests cutanés effectués avec de la pulpe d'acérola et avec du jus de pomme à l'acérola ont engendré des réactions immédiates. Un test de provocation orale a été effectué avec du jus de pomme et de la pulpe d'acérola diluée dans de l'eau ainsi qu'avec du jus de pomme sans acérola. Les résultats ont été négatifs pour le jus de pomme, tandis que la pulpe d'acérola a provoqué une démangeaison et un gonflement des lèvres au bout de 5 minutes. D'après les auteurs, la pro-hévéine (Hev b 6.01) était la protéine allergène majeure impliquée dans l'apparition d'une réaction croisée entre le latex et l'acérola chez ce patient (Raulf-Heimsoth *et al.* 2002).

Le score bibliographique pour ce composant est B2¹⁰.

■ Ginseng

Deux cas d'allergie après ingestion de ginseng ont été rapportés.

Le premier relate le cas d'un homme de 22 ans, sans antécédent allergique, qui a présenté, 3 minutes après avoir ingéré une gorgée de sirop de ginseng, une urticaire généralisée et une difficulté respiratoire. A son arrivée aux urgences, il présentait une hypotension, un angiœdème discret au niveau des extrémités, sur le torse, le cou, le visage, les pieds et les mains. Les symptômes ont disparu suite à l'injection de dexaméthasone. Aucun test allergologique n'a été mené suite au refus du patient (Wiwanitkit et Taungjaruwinaï 2004).

Le deuxième cas concerne un homme de 44 ans, aux antécédents de rhinite, qui a présenté une rhinorrhée, une congestion nasale, des difficultés respiratoires et une douleur abdominale 10 minutes après avoir ingéré du ginseng coréen frais. Les résultats du « prick-test » étaient positifs à l'extrait de ginseng et au ginseng frais. Un test de provocation orale a été effectué avec 50 g de ginseng frais. Le patient a développé immédiatement des rougeurs au visage, une toux, une difficulté respiratoire accompagnée de sifflements et une douleur abdominale (Lee *et al.* 2012).

Par ailleurs, deux cas d'asthme professionnel survenu après l'inhalation de poussière de ginseng sont également décrits dans la littérature (Lee *et al.* 2006, Kim *et al.* 2008)

Le score bibliographique pour ce composant est B2.

■ Caféine

Plusieurs cas d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'hypersensibilité au café ou à la caféine ont été rapportés dans la littérature. Ils sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Le score bibliographique pour ce composant est B2.

¹⁰ Un score B2 correspond à un effet rapporté dans la littérature scientifique par des études bien conduites.

Tableau 2 : cas rapportés dans la littérature d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'hypersensibilité à la caféine

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires
Pola <i>et al.</i> (1988)	F, 48 ans	Aucun	Café, thé ou chocolat, quantité inconnue	15 minutes	Urticaire généralisée	« Prick-test » et test intradermique positifs à de la caféine extraite Test de provocation orale positif en 15 minutes à 100 mg de caféine	Symptômes apparaissant 15 minutes après chaque consommation de substances contenant de la caféine
Quirce Gancedo <i>et al.</i> (1991)	H, 53 ans	Terrain atopique, idiosyncrasie à l'aspirine	Café, thé, boisson au cola ou chocolat, quantité inconnue	20 minutes	Démangeaison, érythème et papules au visage, au cou et sur la partie supérieure du torse	Test de provocation orale positif à 25 mg de caféine	Symptômes existants depuis 15 ans après l'ingestion de café, thé, boisson au cola ou chocolat
Caballero <i>et al.</i> (1993)	H, 6 ans	Aucun	Café, 1 tasse (première consommation)	5 minutes	Urticaire généralisée	« Prick-test » positif à 10 mg/mL de caféine anhydre Test de provocation orale positif en 30 minutes à 160 mg de citrate de caféine	Après cette première réaction, il présente quelques épisodes d'urticaire moins sévères, dont certains sont associés à l'ingestion de boissons à base de cola
Moneret-Vautrin <i>et al.</i> (1993)	H, 65 ans	Urticaire en 1988 Choc anaphylactique en 1989	Café et collyre bêta-bloquant contenant du timolol, quantité inconnue	30 minutes	Collapsus avec brève perte de connaissance, érythème généralisé, bradycardie puis arrêt cardiaque	« Prick-test » positif au café moulu, à la caféine, au café et à la gomme arabique	Le diagnostic de double anaphylaxie au café et à la gomme arabique, aggravée par la prise d'un collyre bêta-bloquant a été retenu par les auteurs

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires
Daroca <i>et al.</i> (1996)	F, 53 ans	Aucun	Café, thé ou boisson au cola, quantité inconnue	2 heures	Frissons, forte fièvre, myalgie et céphalée	« Prick-test » négatif à 50 mg/mL de caféine Test de provocation orale positif en 1 heure à 60 mg de caféine	Symptômes existants depuis l'enfance après l'ingestion de café, thé ou boisson au cola Une réaction croisée avec la théophylline est observée
Hinrichs <i>et al.</i> (2002)	F, 69 ans	Urticaires généralisées à 6 occasions après la consommation d'une tasse de café	Thomapyrin® : 250 mg d'aspirine, 200 mg de paracétamol et 50 mg de caféine	Non précisé	Urticaire généralisée	Test de provocation orale négatif de 1 à 100 mg de caféine Test de provocation orale positif à 150 mg de caféine « Prick-test » positif à la caféine	Les résultats des « prick-tests » et du test de provocation orale montrent que l'induction d'une urticaire par la caféine est dose-dépendante
Fernández-Nieto, Sastre, et Quirce (2002)	F, 19 ans	Terrain atopique	Coca-Cola®, quantité inconnue	Non précisé	Episodes récurrents d'urticaire généralisée aiguë depuis 8 ans	Test de provocation oral positif en 10 minutes à 630 mL de coca-cola® classique « Prick-test » négatif à la caféine Test intradermique positif à 1 mg/mL de caféine Test de provocation orale positif à 50 mg de caféine	La patiente a remarqué que plus la quantité de coca-cola® ingéré est grande, plus l'éruption cutanée est importante

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteurs	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques	Commentaires
Infante <i>et al.</i> (2003)	H, 9 ans	Terrain atopique	Café, 1 tasse	30 minutes	Prurit au niveau de la plante des pieds et des paumes, urticaire généralisée, toux, sifflements et essoufflement	« Prick-test » positif à 10 mg/mL de caféine IgE spécifiques à la caféine et au coca-cola [®] caféiné détectés	Ces symptômes réapparaissent après la consommation d'au moins deux boissons au cola
Tognetti, Murdaca, et Fimiani (2014)	F, 24 ans	Six épisodes d'urticaires entre 2006 et 2011	Café ou cappuccino, 1 tasse	Non précisé	Œdème de la glotte, diarrhée et perte de connaissance	Test de provocation orale positif à 50 mg de caféine Réactions après 1 à 2 minutes	Un test de provocation orale avec 50 mg de théophylline se révèle positif au bout de 9 heures
Sugiyama <i>et al.</i> (2015)	F, 27 ans	Aucun	Bonbon contenant 42 mg de caféine	Non précisé	Prurit de la gorge, dyspnée, urticaire généralisée, angioœdème, anaphylaxie	« Prick-test » positif à 5 et 50 mg/mL de caféine	5 jours après l'anaphylaxie, elle présente un prurit de la gorge après avoir bu du thé vert puis après avoir ingéré une gelée au café

■ Guarana

À ce jour, aucun cas d'allergie spécifique au guarana n'a été publié. Cependant, la graine de guarana renferme de la caféine (3,6-5,8 %). Ainsi, les personnes hypersensibles à la caféine pourraient également l'être au guarana.

Le score bibliographique pour ce composant est B0¹¹.

■ Gingembre

À ce jour, aucun cas publié dans la littérature n'a mis en évidence l'existence d'allergies causées par l'ingestion de gingembre.

En revanche, un cas de rhinite allergique et un cas d'asthme après une exposition à de la poussière de gingembre dans un cadre professionnel ont été publiés (Malo et L'Archevêque 2011, Schmidt, Dahl, et Sherson 2015). Le gingembre peut également être à l'origine de dermatites de contact (Schöll et Jensen-Jarolim 2004, Chen et Bahna 2011)

Le score bibliographique pour ce composant est donc B1¹².

3.1.3.2.2. Autres cas enregistrés dans la base de données de nutrivi-gilance

A ce jour, aucun autre cas d'allergie n'a été enregistré avec le complément alimentaire Gelée royale 1000 mg[®] à croquer ou vitalité 4G dynamisant[®].

Le Tableau 3 ci-dessous recense les cas d'allergies et d'hypersensibilité susceptibles d'être liés à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant notamment de la gelée royale, de la caféine, de l'acérola, du ginseng, du gingembre et/ou du guarana.

Tableau 3 : autres cas d'allergie ou d'hypersensibilité impliquant des compléments alimentaires contenant de la gelée royale, de la caféine, de l'acérola, du ginseng, du gingembre et/ou du guarana

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité	Commentaires
2013-205	Alvityl Petit boost [®]	Miel, gelée royale , fer, zinc, vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, C et D	Urticaire généralisée	H, 9 ans	Possible	niveau 2	Enfant présentant un asthme allergique (acariens et graminées)
2013-206	Alvityl Petit boost [®]	Miel, gelée royale , fer, zinc, vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, C et D	Urticaire généralisée	H, 13 ans	Possible	niveau 2	Enfant présentant une allergie aux acariens Prise associée de Ventilastin [®]

¹¹ Un score B0 correspond à un effet jamais rapporté.

¹² Un score B1 correspond à un effet rapporté dans de rares publications scientifiques.

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité	Commentaires
2014-037	Pediakid Mal des transports [®]	Sirop d'agave, fibres d'acacia, extrait de menthe, orange, citron, gingembre , sauge, chardon marie	Urticaire, prurit	F, 9 ans	Possible	niveau 2	Aucun test allergologique mené
2014-364	Force G power max [®]	Ginseng , gingembre , guarana , taurine, arginine, acérola et vitamine C	Urticaire	H, 32 ans	Possible	niveau 1	Apparition de l'urticaire 2 heures après la prise du complément alimentaire Aucun test allergologique mené Prise associée de permanganate de potassium, Dermoval [®] , Bétadine [®] solution et Amycor [®]
2017-183	Respiratoire sirop gorge [®]	Miel, figue, citron, propolis, acérola , racine de guimauve et d'échinacée, bourgeon de pin, bouillon blanc, huile essentielle d'eucalyptus, de citron, de romarin et de menthe poivrée	anaphylaxie	H, 4 ans	Vraisemblable	niveau 3	Réaction immédiate Mésusage car déconseillé aux enfants de moins de 7 ans Tests allergologiques non disponibles

3.2. Cas de nutrivigilance 2015-086 (Propolia® gommages de propolis)

3.2.1. Composition du produit

Sur la base des informations publiques disponibles, six gommages de propolis contiennent 935 mg de miel et 330 mg d'extrait de propolis.

3.2.2. Description du cas

Il s'agit d'une femme de 65 ans, ayant un antécédent d'allergie au ficus. Elle débute en février 2012 la prise d'une gomme de propolis de la marque Propolia®. Cette première prise entraîne au bout de deux à trois jours un œdème de la langue et des aphtes. La mise sous antibiotiques et corticoïdes fait disparaître les symptômes en cinq jours.

Un mois plus tard, la reprise d'une gomme de propolis fait apparaître trois heures après un œdème important des lèvres, une gêne puis une dyspnée pharyngée. La prise d'antihistaminique (Aerius®) permet une amélioration en quelques heures. Ces symptômes évoluent ensuite comme la première fois en aphtes buccaux et desquamation de la langue.

Le bilan allergologique ne montre pas de réaction au « prick-test » pour cette gomme de propolis.

Ce tableau clinique présente une sévérité de niveau 3 selon l'échelle de Nutrivigilance¹³.

3.2.3. Imputabilité

L'imputabilité des compléments alimentaires dans la survenue de l'atteinte allergologique a été analysée 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).

3.2.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet, qui est de deux à trois jours, a été jugé compatible. L'effet régressant après l'arrêt des produits et après l'administration d'un traitement d'urgence, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Par ailleurs, le produit a été repris alors que l'effet indésirable avait régressé. Cette réintroduction est qualifiée de positive, dès lors que l'effet indésirable réapparaît. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C4¹⁴.

Le score sémiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, la consommatrice avait un terrain allergique. Par conséquent, le score sémiologique est S2¹⁵.

¹³ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

¹⁴ Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

¹⁵ Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

Le score intrinsèque, qui résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique, est donc I4, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'effet allergologique est très vraisemblable¹⁶.

3.2.3.2. Score extrinsèque

3.2.3.2.1. Score bibliographique

Le score bibliographique rend compte des connaissances scientifiques, disponibles au moment de la recherche, sur les effets indésirables rapportés pour un produit et/ou ses composants. La recherche suivante n'a concerné que les effets indésirables de nature allergique.

■ Miel

Quelques cas de réactions allergiques suite à l'ingestion de miel sont rapportés dans la littérature (Tableau 4). Il apparaît que le miel contient souvent des substances dérivées des abeilles ou liées à leurs activités, telles que des protéines de leurs glandes salivaires ou des pollens (Bousquet, Campos, et Michel 1984, Birnbaum *et al.* 1989, Helbling *et al.* 1992, Florido-Lopez *et al.* 1995, Kiistala *et al.* 1995, Bauer *et al.* 1996, Lombardi *et al.* 1998, Dutau 2009). Ce sont ces substances qui sont responsables des réactions allergiques.

Le score bibliographique pour ce composant est B2¹⁷.

¹⁶ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

¹⁷ Le score bibliographique s'échelonne de B0 à B3. Un score B2 correspond à un effet rapporté dans la littérature scientifique par des études bien conduites.

Tableau 4 : Cas rapportés dans la littérature d'allergies causées par l'ingestion de miel

Auteur(s)	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques
Bousquet, Campos, et Michel (1984)	F, 42 ans	Allergie aux pollens de Composées	Miel, 1 cuillère à café	15 minutes	Angioœdème des lèvres, pouls à 195 battements par minute, pression artérielle à 110/70 mmHg	IgE spécifiques contre les pollens de Composées élevés
Birnbaum <i>et al.</i> (1989)	H, 50 ans	Allergie alimentaire au céleri	Miel de tournesol, quantité inconnue	Quelques minutes	Réaction anaphylactique	« Prick-test » positif aux pollens de Composées, céleri et miel de tournesol, IgE spécifiques élevés contre le miel de tournesol
Kalyoncu (1997)	F, 40 ans	Rhinoconjonctivite à l'automne et au printemps depuis 9 ans	Miel, quantité inconnue	Non précisé	Réactions anaphylactiques après ingestion de miel et d'un cake avec du miel	« Prick-test » positif aux pollens d' <i>Artemisia</i> et <i>Olea</i>
	H, 47 ans	Rhinoconjonctivite au printemps, allergies alimentaires aux noisettes et pommes	Miel, quantité inconnue	Non précisé	Prurit, œdème des lèvres et de la gorge, troubles gastro-intestinaux	« Prick-test » positif au bouleau

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2017-SA-0215 »

Auteur(s)	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques
Fuiano <i>et al.</i> (2006)	F, 19 ans	Allergique aux pollens de Composées, rhino-conjonctivite depuis 7 ans	Miel et pain, quantité inconnue	10 minutes	Angioœdème des lèvres et de la langue, écoulement nasal, toux, dyspnée, perte de connaissance	« Prick-test » positif aux pollens de Composées, « prick-to-prick » positif à certains miels (« Millefiori », issu d'abeilles butineuses de Composées, tournesol, tilleul et eucalyptus)
Tuncel <i>et al.</i> (2011)	H, 14 mois	Aucun	Miel, 5 cuillères à café	5 minutes	Gonflement des lèvres, urticaire, angioœdème, toux et sifflement	« Prick-to-prick » positif au miel ingéré
Neziri-Ahmetaj, Neziri, et Fatime (2013)	F, 52 ans	Aucun	Miel, quantité inconnue	10 minutes	Urticaire, angioœdème, toux et sifflement	« Prick-test » positif au bouleau et à la camomille
RAV (2015)	F, 31 ans	Pollinose	Miel, 2 cuillères à café	20 minutes	Choc anaphylactique	« Prick-test » positif au plantain, à l'armoise et aux graminées IgE spécifiques au miel
Aguiar <i>et al.</i> (2017)	F, 36 ans	Aucun	Miel, quantité inconnue	20 minutes	Urticaire généralisée	« Prick-to-prick » positif au miel ingéré et aux miels d'eucalyptus, tournesol, oranger, arbousier, lavande, bruyère, romarin

■ Propolis

Même s'il existe peu de cas d'allergies décrits dans la littérature survenant après l'ingestion de propolis (Tableau 5), l'application cutanée de produits contenant de la propolis est connue pour entraîner des dermatites de contact (Wanscher 1976, Tennstedt et Lachapelle 1977, Rudzki et Grzywa 1983, Cirasino, Pisati, et Fasani 1987, Schuler et Frosch 1988, Silvani *et al.* 1997, Downs et Sansom 1998, Bae *et al.* 2004, Elgezua *et al.* 2006, Jacob, Chimento, et Castanedo-Tardan 2008, Münstedt et Kalder 2009, Rodríguez-Jiménez *et al.* 2010, Basista et Filipek 2012, Jagtman, De Groot, et Bakker 2016).

Le score bibliographique pour ce composant est B2.

Tableau 5 : Cas rapportés dans la littérature d'allergies causées par l'ingestion de propolis

Auteur(s)	Sexe, âge	Antécédents	Produit, quantité	Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes	Signes cliniques	Tests allergologiques
Young (1987)	H, 55 ans	Non précisés	Comprimés et dentifrice contenant de la propolis	Non précisé	Stomatite, douleurs dans la gorge	« Patch-test » positif au Baumier du Pérou et à la propolis
Callejo <i>et al.</i> (2001)	H, 10 ans	5 minutes après une piqûre d'abeille, urticaire, angioedème, hypotension et incontinence fécale et urinaire	L'enfant aide son père apiculteur dans la manipulation des produits de la ruche	Non précisé	Angioedème	« Prick-to-prick » positif à la propolis IgE spécifiques contre le venin d'abeille et contre la propolis élevés
Cho, Lee, et Cho (2011)	F, 36 ans	Aucun	Solution de propolis faite par un apiculteur, quantité inconnue	Non précisé	Papules érythémateuses prurigineuses, plaques et œdème du visage, du cou, des bras, de l'abdomen, des cuisses	« Patch-test » positif à la propolis

3.2.3.2.2. Autres cas enregistrés dans la base de données de nutravigilance

A ce jour, aucun autre cas d'allergie n'a été enregistré avec le complément alimentaire Propolia® gommés de propolis.

Le Tableau 6 ci-dessous recense les cas d'allergies ou d'hypersensibilité susceptibles d'être liés à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant notamment du miel et de la propolis.

Tableau 6 : Autres cas d'allergies ou d'hypersensibilité impliquant des compléments alimentaires contenant du miel et de la propolis

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité	Commentaires
2011-080	Tonic C+®	Camu-camu, vitamine C, propolis	Eruption cutanée, prurit	H, 62 ans	Possible	niveau 1	Aucun test allergologique effectué
2013-166	Oropolis® pastilles miel citron	Propolis	stomatite	F, 65 ans	Très vraisemblable	niveau 2	Apparition des symptômes 30 minutes après la prise du complément alimentaire « Patch-tests » positifs à la propolis et au produit ingéré
2013-205	Alvityl Petit boost®	Miel , gelée royale, fer, zinc, vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, C et D	Urticaire généralisée	H, 9 ans	Possible	niveau 2	Enfant présentant un asthme allergique (acariens et graminées)
2013-206	Alvityl Petit boost®	Miel , gelée royale, fer, zinc, vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, C et D	Urticaire généralisée	H, 13 ans	Possible	niveau 2	Enfant présentant une allergie aux acariens Prise associée de Ventilastin®
2016-247	Aagaard Propolis – Grande A®	Propolis	Rash cutané	H, 51 ans	Possible	niveau 2	Aucun test allergologique effectué Patient sous chimiothérapie

Numéro d'identification	Complément alimentaire	Composition	Effet(s)	Sexe, âge	Imputabilité	Sévérité	Commentaires
2017-183	Respiratoire sirop gorge [®]	Miel, figue, citron, propolis, acérola, racine de guimauve et d'échinacée, bourgeon de pin, bouillon blanc, huile essentielle d'eucalyptus, de citron, de romarin et de menthe poivrée	anaphylaxie	H, 4 ans	Vraisemblable	niveau 3	Réaction immédiate Mésusage car déconseillé aux enfants de moins de 7 ans Tests allergologiques non disponibles

3.3. Cas de nutrivigilance 2012-153 (Sérélys[®])

3.3.1. Composition du produit

Sur la base des informations transmises par le fabricant en 2013, un comprimé de Sérélys[®] contenait 160 mg d'extrait de pollen et 7,85 mg de vitamine E.

3.3.2. Description du cas

Il s'agit d'une femme de 49 ans, allergique aux pollens de graminées. Elle consomme un comprimé de Sérélys[®] le 7 septembre 2012. Dans les minutes qui suivent la prise, elle ressent des difficultés à respirer, éprouve une sensation de gonflement des muqueuses buccale et nasale, évoquant un angioœdème laryngé, qui associé à une éruption érythémateuse généralisée, constitue une réaction anaphylactique. Elle parvient néanmoins à avaler un comprimé d'antihistaminique (Clarityne[®]) et appelle un médecin qui lui administre un comprimé d'un autre antihistaminique (Polaramine[®]). Les symptômes régressent.

Le « prick-test » avec un comprimé de Sérélys[®] est positif.

Ce tableau clinique présente une sévérité de niveau 3 selon l'échelle de Nutrivigilance¹⁸.

3.3.3. Imputabilité

L'imputabilité des compléments alimentaires dans la survenue de l'atteinte allergologique a été analysée 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).

¹⁸ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

3.3.3.1. Score intrinsèque

Le score chronologique concerne le délai d'apparition de l'effet indésirable, son évolution et sa réapparition lors de la réintroduction éventuelle des produits. Dans le présent cas, le délai d'apparition de l'effet, qui est de quelques minutes, a été jugé compatible. L'effet régressant après l'arrêt du produit et après l'administration d'un traitement d'urgence, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Le complément alimentaire n'a pas été réintroduit. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3¹⁹.

Le score sémiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, le « prick-test » confirme l'allergie au Sérélys®. Par conséquent, le score sémiologique est S3²⁰.

Le score intrinsèque, qui résulte de la combinaison du score chronologique et du score sémiologique, est donc I4, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'allergie est très vraisemblable²¹.

3.3.3.2. Score extrinsèque

3.3.3.2.1. Score bibliographique

Le score bibliographique rend compte des connaissances scientifiques, disponibles au moment de la recherche, sur les effets indésirables rapportés pour un produit et/ou ses composants. La recherche suivante n'a concerné que les effets indésirables de nature allergique.

■ Pollen

La nature des extraits de pollen utilisés dans le produit Sérélys® n'est pas connue.

Plusieurs cas d'allergies provoquées par l'ingestion de pollens de différentes espèces (pissenlit, rose, fleur d'oranger, pollens collectés par les abeilles) ont été décrits dans la littérature (Cohen *et al.* 1979, Hutt *et al.* 1989, Chaussende *et al.* 1990, Karakaya et Kalyoncu 2003, El-Qutob López *et al.* 2006, Jagdis et Sussman 2012, Choi *et al.* 2015, Shahali 2015).

Le score bibliographique pour le pollen en général est B3²².

■ Vitamine E

A ce jour, aucun cas publié dans la littérature n'a mis en évidence l'existence d'allergies causées par l'ingestion de vitamine E.

Le score bibliographique pour ce composant est B0²³.

En revanche, plusieurs cas de dermatites de contact allergiques induites par la vitamine E ont été rapportés (Kumar et Pandhi 1985, Adams et Connolly 2010). Kosari *et al.* (2010) en ont recensé 931, pour lesquels les patch-tests, lorsqu'ils étaient effectués, mettaient en évidence une sensibilisation à l' α -tocophérol présent dans plusieurs produits, principalement des produits cosmétiques.

¹⁹ Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

²⁰ Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

²¹ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

²² Le score bibliographique s'échelonne de B0 à B3. Un score B3 correspond à un effet notoire.

²³ Un score B0 correspond à un effet jamais rapporté.

3.3.3.2.2. Autres cas enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

Aucun autre cas d'allergie n'a été enregistré avec le complément alimentaire Séréllys®. Un cas d'eczéma avait été signalé, mais en l'absence d'informations précises sur la chronologie et l'effet indésirable, il n'avait pas pu faire l'objet d'une analyse d'imputabilité.

En raison de la présence très fréquente de vitamine E dans les compléments alimentaires, de très nombreux cas sont enregistrés dans la base de données mais ils ne permettent pas de conclure sur la responsabilité de la vitamine E dans les réactions allergiques recensées.

Aucun autre cas d'allergie susceptible d'être lié à la consommation de compléments alimentaires contenant notamment des extraits de pollen n'a été porté à la connaissance de l'Anses.

3.4. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu trois signalements d'effets indésirables allergiques sévères (sévérité de niveau 3) vraisemblablement ou très vraisemblablement liés (score d'imputabilité \geq I3) à la consommation de compléments alimentaires impliquant des pollens ou des produits de la ruche : Gelée royale 1000 mg® à croquer associé à Vitalité 4G dynamisant®, Propolia® gommes de propolis et Séréllys®.

Le CES indique que l'allergie aux produits de la ruche est possible notamment en raison de la présence de pollens. Cette présence de pollens n'est généralement pas signalée. La consommation d'aliments ou de compléments alimentaires contenant des pollens ou des produits de la ruche doit être évitée par les personnes ayant de l'asthme ou un terrain atopique et en particulier par les personnes allergiques aux pollens.

Le CES incite à signaler au dispositif de nutrivigilance tout effet indésirable et recommande aux déclarants d'effets indésirables allergiques de les documenter par des tests allergologiques adaptés.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a reçu trois signalements d'effets indésirables de type allergique présentant une sévérité de niveau 3 et impliquant les compléments alimentaires Gelée royale 1000 mg® à croquer, Vitalité 4G dynamisant®, Propolia® gommes de propolis et Séréllys®. L'imputabilité de ces compléments alimentaires dans la survenue de l'effet indésirable est jugée vraisemblable ou très vraisemblable.

L'Anses adopte les recommandations du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence rappelle que l'allergie aux pollens constitue un facteur de risque d'allergie aux produits de la ruche (gelée royale, propolis, miel). Elle souligne que les compléments alimentaires, à l'instar des aliments courants, peuvent contenir des allergènes sous forme d'ingrédient ou de contaminant.

De manière générale, l'Agence conseille aux consommateurs :

- de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant suite à la consommation d'un complément alimentaire ;
- de respecter les conditions d'emploi fixées par le fabricant ;
- d'éviter des prises multiples, prolongées ou répétées au cours de l'année de compléments alimentaires sans avoir pris conseil auprès d'un professionnel de santé ;

- d'être très vigilant vis-à-vis d'allégations abusives ou de produits vendus en-dehors des circuits traditionnels, notamment par internet.

L'Agence rappelle aux professionnels de santé l'importance de leur implication en tant que déclarants pour transmettre des cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires et les invite à les déclarer au dispositif de nutrivigilance.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Complément alimentaire, allergie, gelée royale, miel, propolis, pollen, ginseng, caféine, acérola, gingembre

Food supplement, allergy, royal jelly, honey, propolis, pollen, ginseng, caffeine, acerola, ginger

BIBLIOGRAPHIE

- Adams, A. K., et S. M. Connolly. 2010. "Allergic contact dermatitis from vitamin E: The experience at Mayo Clinic Arizona, 1987 to 2007." *Dermatitis* 21 (4):199-202. doi: 10.2310/6620.2010.10018.
- Aguiar, R., F. Cabral Duarte, A. Mendes, B. Bartolome, et M. Pereira Barbosa. 2017. "Anaphylaxis caused by honey: a case report." *Asia Pacific Allergy* 7:48-50.
- Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivi-gilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses. 8 p.
- Anzfa. 2002. "Regulatory requirements for foods comprising or containing royal jelly, bee pollen and propolis, including the need for label warning statement. Final assessment report " : Australia New Zeland Food Authority.
- Bae, E. Y., M. Y. Kim, H. O. Kim, et Y. M. Park. 2004. "A case of allergic contact dermatitis by propolis." *Korean Journal of Dermatology* 42 (6):788-790.
- Basista, K. M., et B. Filipek. 2012. "Allergy to propolis in Polish beekeepers." *Postepy Dermatologii i Alergologii* 29 (6):440-445. doi: 10.5114/pdia.2012.32391.
- Bauer, L., A. Kohlich, R. Hirschwehr, U. Siemann, H. Ebner, O. Scheiner, D. Kraft, et C. Ebner. 1996. "Food allergy to honey: Pollen or bee products? Characterization of allergenic proteins in honey by means of immunoblotting." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97 (1 I):65-73. doi: 10.1016/S0091-6749(96)70284-1.
- Birnbaum, J., M. Tafforeau, D. Vervloet, J. Charpin, et D. Charpin. 1989. "Allergy to sunflower honey associated with allergy to celery." *Clinical & Experimental Allergy* 19 (2):229-230. doi: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02369.x.
- Bousquet, J., J. Campos, et F. -B Michel. 1984. "Food Intolerance to Honey." *Allergy* 39 (1):73-75. doi: 10.1111/j.1398-9995.1984.tb01936.x.
- Caballero, T., C. Garcia-Ara, C. Pascual, J. M. Diaz-Pena, et A. Ojeda. 1993. "Urticaria induced by caffeine." *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 3 (3):160-162.
- Callejo, A., A. Armentia, M. Lombardero, et T. Asensio. 2001. "Propolis, a new bee-related allergen." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 56 (6):579. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056006579.x.
- Chaussende, C., G. Vernet, D. Raffallat Bonhomme, C. Chany, et J. J. Josue. 1990. "Severe allergic reaction after pollen ingestion." *Presse Medicale* 19 (21):1009.
- Chen, J. L., et S. L. Bahna. 2011. "Spice allergy." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 107 (3):191-199. doi: 10.1016/j.anai.2011.06.020.
- Cho, E., J.D. Lee, et S.H. Cho. 2011. "Systemic contact dermatitis from propolis ingestion." *Annals of dermatology* 23 (1):85-88.

- Choi, J. H., Y. S. Jang, J. W. Oh, C. H. Kim, et I. G. Hyun. 2015. "Bee pollen-induced anaphylaxis: A case report and literature review." *Allergy, Asthma and Immunology Research* 7 (5):513-517. doi: 10.4168/aaair.2015.7.5.513.
- Cirasino, L., A. Pisati, et F. Fasani. 1987. "Contact dermatitis from propolis." *Contact Dermatitis* 16 (2):110-111. doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb01394.x.
- Cohen, S. H., J. W. Yunginger, N. Rosenberg, et J. N. Fink. 1979. "Acute allergic reaction after composite pollen ingestion." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 64 (4):270-274. doi: 10.1016/0091-6749(79)90143-X.
- Daroca, P., J. Rodriguez, M. Reaño, G. Canto, et P. Miranda. 1996. "Fever from caffeine." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 51 (3):189-191.
- Downs, A. M. R., et J. E. Sansom. 1998. "Occupational contact dermatitis due to propolis." *Contact Dermatitis* 38 (6):359-360. doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05791.x.
- Dutau, G. 2009. "Allergies to honey and to beehive products." *Phytotherapie* 7 (2):106-111. doi: 10.1007/s10298-009-0371-1.
- El-Qutob López, D., C. Morales Rubio, R. Cervera Aznar, et A. Pelaez Hernández. 2006. "Allergic reaction after ingestion of orange blossom pollen." *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 16 (2):140-141.
- Elgezua, O. L., P. E. Gorrotxategi, A. Sánchez Azkarate, J. A. Ratón Nieto, et J. L. Díaz-Pérez. 2006. "Allergic contact dermatitis from propolis." *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana* 34 (3):117-119.
- Fantini, P., P. Delle Donne, G. Calogiuri, A. Ferrannini, A. Vacca, E. Nettis, et E. Di Leo. 2014. "Oral allergy syndrome in a child provoked by royal jelly." *Case Reports in Medicine* 2014:3.
- Fernández-Nieto, M., J. Sastre, et S. Quirce. 2002. "Urticaria caused by cola drink." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 57 (10):967-968. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23832_13.x.
- Florido-Lopez, J. F., P. Gonzalez-Delgado, B. S. De San Pedro, C. Perez-Miranda, J. M. A. De Saavedra, et J. F. Marin-Pozo. 1995. "Allergy to natural honeys and camomile tea." *International Archives of Allergy and Immunology* 108 (2):170-174. doi: 10.1159/000237135.
- Fuiano, N., C. Incorvaia, G. G. Riario-Sforza, et G. Casino. 2006. "Anaphylaxis to honey in pollinosis to mugwort: A case report." *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 38 (10):364-365.
- Harwood, M., S. Harding, R. Beasley, et P. D. Frankish. 1996. "Asthma following royal jelly [3]." *New Zealand Medical Journal* 109 (1028):325.
- Helbling, A., Ch Peter, E. Berchtold, S. Bogdanov, et U. Müller. 1992. "Allergy to honey: relation to pollen and honey bee allergy." *Allergy* 47 (1):41-49. doi: 10.1111/j.1398-9995.1992.tb02248.x.
- Hinrichs, R., N. Hunzelmann, A. Ritzkowsky, T. M. Zollner, T. Krieg, et K. Scharffetter-Kochanek. 2002. "Caffeine hypersensitivity." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 57 (9):859-860. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23575_2.x.
- Hutt, N., F. de Blay, C. Hoyet, R. M. Leuschner, et G. Pauli. 1989. "Allergie alimentaire par ingestion de pelotes de pollens." *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 29 (3):147-148. doi: 10.1016/S0335-7457(89)80035-8.
- Infante, S., M. L. Baeza, M. Calvo, M. De Barrio, M. Rubio, et T. Herrero. 2003. "Anaphylaxis due to caffeine." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 58 (7):681-682. doi: 10.1034/j.1398-9995.57.s73.24_53.x.
- Jacob, S. E., S. Chimento, et M. P. Castanedo-Tardan. 2008. "Allergic contact dermatitis to propolis and carnauba wax from lip balm and chewable vitamins in a child." *Contact Dermatitis* 58 (4):242-243. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.1261.x.
- Jagdis, A., et G. Sussman. 2012. "Anaphylaxis from bee pollen supplement." *Cmaj* 184 (10):1167-9. doi: 10.1503/cmaj.112181.

- Jagtman, B. A., A. C. De Groot, et M. Bakker. 2016. "Allergic contact eczema due to propolis in a cosmetic product. The usefulness of additional epicutaneous tests in a range of cosmetics." *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 26 (6):339-341.
- Kalyoncu, A. F. 1997. "Honey allergy and rhinitis in Ankara, Turkey." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 52 (8):876-877. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb02165.x.
- Karakaya, G., et A. F. Kalyoncu. 2003. "A case of anaphylaxis due to rose pollen ingestion." *Allergologia et Immunopathologia* 31 (2):91-93. doi: 10.1157/13045076.
- Katayama, M., M. Aoki, et S. Kawana. 2008. "Case of anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly." *Journal of Dermatology* 35 (4):222-224. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00448.x.
- Kiistala, R., M. Hannuksela, S. Mäkinen-Kiljunen, A. Niinimäki, et T. Haahtela. 1995. "Honey allergy is rare in patients sensitive to pollens." *Allergy* 50 (10):844-847. doi: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb05061.x.
- Kim, K. M., H. S. Kwon, S. G. Jeon, C. H. Park, S. W. Sohn, D. I. Kim, S. S. Kim, Y. S. Chang, Y. K. Kim, S. H. Cho, K. U. Min, et Y. Y. Kim. 2008. "Korean ginseng-induced occupational asthma and determination of IgE binding components." *Journal of Korean Medical Science* 23 (2):232-235. doi: 10.3346/jkms.2008.23.2.232.
- Kosari, P., A. Alikhan, M. Sockolov, et S. R. Feldman. 2010. "Vitamin E and allergic contact dermatitis." *Dermatitis* 21 (3):148-153. doi: 10.2310/6620.2010.09083.
- Kumar, A. S., et R. K. Pandhi. 1985. "Allergic contact dermatitis due to vitamin-E." *Indian Medical Gazette* 119 (5):162.
- Laporte, J. R., L. Ibanez, L. Vendrell, et E. Ballarin. 1996. "Bronchospasm induced by royal jelly." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 51 (6):440.
- Lee, J. Y., H. J. Jin, J. W. Park, S. K. Jung, J. Y. Jang, et H. S. Park. 2012. "A case of Korean ginseng-induced anaphylaxis confirmed by open oral challenge and basophil activation test." *Allergy, Asthma and Immunology Research* 4 (2):110-111. doi: 10.4168/aaair.2012.4.2.110.
- Lee, J. Y., Y. D. Lee, J. W. Bahn, et H. S. Park. 2006. "A case of occupational asthma and rhinitis caused by Sanyak and Korean ginseng dusts." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 61 (3):392-393. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01032.x.
- Leung, R., A. Ho, J. Chan, D. Choy, et C. K. W. Lai. 1997. "Royal jelly consumption and hypersensitivity in the community." *Clinical and Experimental Allergy* 27 (3):333-336. doi: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00712.x.
- Leung, R., F. C. K. Thien, B. Baldo, et D. Czarny. 1995. "Royal jelly-induced asthma and anaphylaxis: Clinical characteristics and immunologic correlations." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 96 (6):1004-1007. doi: 10.1016/S0091-6749(95)70242-3.
- Lombardi, C., G. E. Senna, B. Gatti, M. Feligioni, G. Riva, P. Bonadonna, A. R. Dama, G. W. Canonica, et G. Passalacqua. 1998. "Allergic reactions to honey and royal jelly and their relationship with sensitization to compositae." *Allergologia et Immunopathologia* 26 (6):288-290.
- Malo, J. L., et J. L'Archevêque. 2011. "Asthma in reaction to two occupational agents in the same workplace." *Thorax* 66 (11):1008. doi: 10.1136/thx.2010.154831.
- Mizutani, Y., Y. Shibuya, T. Takahashi, T. Tsunoda, T. Moriyama, et M. Seishima. 2011. "Major royal jelly protein 3 as a possible allergen in royal jelly-induced anaphylaxis." *Journal of Dermatology* 38 (11):1079-1081. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01179.x.
- Moneret-Vautrin, D. A., G. Kanny, J. P. Faller, D. Levan, et Ch Kohler. 1993. "Serious anaphylaxis to coffee and gum arabic, with cardiac arrest. Potentiation by beta-blocking eye drops." *La Revue de medecine interne* 14 (2):107-111. doi: 10.1016/S0248-8663(05)81260-3.
- Münstedt, K., et M. Kalder. 2009. "Contact allergy to propolis in beekeepers." *Allergologia et Immunopathologia* 37 (6):298-301. doi: 10.1016/j.aller.2009.04.005.
- Neziri-Ahmetaj, L., A. Neziri, et K. Fatime. 2013. "From pollinosis to digestive allergy." *Clinical and Translational Allergy* 3 (Suppl 3):p31.
- Peacock, S., V. Murray, et C. Turton. 1995. "Respiratory distress and royal jelly." *BMJ* 311 (7018):1472. doi: 10.1136/bmj.311.7018.1472a.

- Pola, J., J. Subiza, A. Armentia, C. Zapata, M. Hinojosa, E. Losada, et R. Valdivieso. 1988. "Urticaria caused by caffeine." *Annals of Allergy* 60 (3):207-208.
- Quirce Gancedo, S. Q., P. Freire, M. F. Rivas, I. Dávila, et E. Losada. 1991. "Urticaria from caffeine." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 88 (4):680-681. doi: 10.1016/0091-6749(91)90163-l.
- Raulf-Heimsoth, M., R. Stark, I. Sander, S. Maryska, H. P. Rihs, T. Brüning, et T. Voshaar. 2002. "Anaphylactic reaction to apple juice containing acerola: Cross-reactivity to latex due to prohevein [2]." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109 (4):715-716.
- RAV. 2015. "Suivie des allergies alimentaires et allergènes émergents. Rapport annuel 2015." : Réseau d'Allergo-Vigilance.
- Rodríguez-Jiménez, B., J. Domínguez-Ortega, J. M. González-García, et C. Kindelan-Recarte. 2010. "Contact dermatitis induced by propolis." *Medicina Clinica* 135 (15):722-723. doi: 10.1016/j.medcli.2009.09.019.
- Roger, A., N. Rubira, C. Nogueiras, R. Guspi, M. Baltasar, et A. Cadahia. 1995. "Anaphylaxis caused by royal jelly." *Allergologia et Immunopathologia* 23 (3):133-135.
- Rudzki, E., et Z. Grzywa. 1983. "Dermatitis from propolis." *Contact Dermatitis* 9 (1):40-45. doi: 10.1111/j.1600-0536.1983.tb04624.x.
- Schmidt, J., S. Dahl, et D. L. Sherson. 2015. "Allergic rhinoconjunctivitis caused by occupational exposure to ginger." *Ugeskrift for læger* 177 (28).
- Schöll, I., et E. Jensen-Jarolim. 2004. "Allergenic potency of spices: Hot, medium hot, or very hot." *International Archives of Allergy and Immunology* 135 (3):247-261. doi: 10.1159/000081950.
- Schuler, T. M., et P. J. Frosch. 1988. "Contact allergy to propolis." *Hautarzt* 39 (3):139-142.
- Shahali, Y. 2015. "Allergy after ingestion of bee-gathered pollen: Influence of botanical origins." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 114 (3):250-251. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.009.
- Silvani, S., E. Spettoli, F. Stacul, et A. Tosti. 1997. "Contact dermatitis in psoriasis due to propolis." *Contact Dermatitis* 37 (1):48-49. doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00387.x.
- Sugiyama, K., T. Cho, M. Tatewaki, S. Onishi, T. Yokoyama, N. Yoshida, T. Fujimatsu, H. Hirata, T. Fukuda, et Y. Fukushima. 2015. "Anaphylaxis due to caffeine." *Asia Pacific Allergy* 5 (1):55-56.
- Suzuki, S., T. Matsuura, T. Klmura, M. Fukuda, T. Homma, S. Matsukura, M. Kurokawa, et M. Adachi. 2011. "A case of anaphylaxis caused by ingestion of a crushed jelly supplement packaged in a pouch." *Journal of the Showa Medical Association* 71 (4):416-421.
- Takahama, H., et T. Shimazu. 2006. "Food-induced anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly." *Journal of Dermatology* 33 (6):424-426. doi: 10.1111/j.1346-8138.2006.00100.x.
- Tennstedt, D., et J. M. Lachapelle. 1977. "A case of contact allergy due to propolis." *Dermatologica* 155 (3):179-181.
- Testi, S., L. Cecchi, M. Severino, M. Manfredi, G. Ermini, D. Macchia, S. Capretti, et P. Campi. 2007. "Severe anaphylaxis to royal jelly attributed to cefonicid." *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 17 (4):281-282.
- Tognetti, L., F. Murdaca, et M. Fimiani. 2014. "Caffeine as a cause of urticaria-angioedema." *Indian dermatology online journal* 5 (6):113.
- Tuncel, T., P. Uysal, A. B. Hocaoglu, D. O. Erge, F. Firinci, O. Karaman, et N. Uzuner. 2011. "Anaphylaxis caused by honey ingestion in an infant." *Allergologia et Immunopathologia* 39 (2):112-113. doi: 10.1016/j.aller.2010.04.007.
- Vila, L., B. Bartolome, et A. Moreno. 2013. "Cross-reactivity between royal jelly and dermatophagoides pteronyssinus." *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 1 (2):200-201. doi: 10.1016/j.jaip.2013.01.003.
- Wanscher, B. 1976. "Contact dermatitis from propolis." *British Journal of Dermatology* 94 (4):451-456. doi: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb06125.x.
- Wiwanitkit, V., et W. Taungjaruwina. 2004. "A case report of suspected ginseng allergy." *MedGenMed Medscape General Medicine* 6 (3).

Young, E. 1987. "Sensitivity to propolis." *Contact Dermatitis* 16 (1):49-50. doi: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb02628.x.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraîtée, PU-PH (Université de Franche Comté) – Spécialités : allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Béclère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2015-2018

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

Mme Catherine ATLAN – Médecin (Centre Hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : endocrinologie, maladies métaboliques

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH (AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique 0901) – Spécialités : épidémiologie, immunologie, nutrition infantile, femmes enceintes et protéines

M. Olivier BRUYERE – PU (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, ostéoporose

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – CR (Inserm, CRESS, Villejuif) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Anne GALINIER – MCU-PH (Université Paul Sabatier - CHU de Toulouse) – Spécialités : métabolisme du tissu adipeux/obésité, physiopathologie

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – MCU (Université d'Auvergne) – Spécialité : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Catherine MICHEL – CR (Inra, UMR Inra / Université, Nantes) – Spécialités : nutrition infantile, microbiote intestinal, fermentations coliques, prébiotiques.

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique

Mme Jara PEREZ-JIMENEZ – Chercheur contractuel (ICTAN – CSIC, Madrid) – Spécialités : micro-constituants, nutrition et pathologies, biodisponibilité

M. Sergio POLAKOFF – CR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, métabolisme énergétique

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emilie Durkheim) – Spécialités : allergologie

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Luc TAPPY – PU-PH (Université de Lausanne) – Spécialités : endocrinologie, métabolisme des glucides

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Charlotte LEGER – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – DER