

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 septembre 2022

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

relatif à un cas d'anaphylaxie de grade 3 associée à la consommation du
complément alimentaire Actirub®

*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 à 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 publiés sur son site internet.*

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance créé en 2009, l'Anses a reçu une déclaration d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital)¹ susceptible d'être lié à la consommation du complément alimentaire Actirub® commercialisé par la société Santé Verte. Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2022-174, a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

Etant donnée la sévérité de l'effet indésirable rapporté (anaphylaxie de grade 3²), l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du public, des metteurs en marché et des professionnels de santé, dans un but d'amélioration de la sécurité sanitaire du consommateur et s'est autosaisie le 21 avril 2022.

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) ».

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

² Les grades de sévérité des anaphylaxies s'échelonnent de 1 (sévérité faible) à 4 (arrêt cardiaque) selon la classification de Ring (Ring et Behrendt 1999)

L'expertise relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». Le projet d'avis, validé par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 7 juin 2022, a été transmis au CES le 23 juin 2022. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 8 juillet 2022.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu une déclaration d'anaphylaxie susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire Actirub® commercialisé par la société Santé Verte. Ce cas est enregistré sous le numéro 2022-174.

3.1. Composition du produit

La composition du complément alimentaire Actirub®, disponible sur le site internet de la société Santé Verte, est présentée dans le Tableau 1. Les quantités des ingrédients sont données pour un comprimé.

Tableau 1 : Composition du complément alimentaire Actirub® (hors excipients)

Ingrédients	Quantités par comprimé
Echinacée pourpre (<i>Echinacea purpurea</i>)	300 mg (ES titré à 4% polyphénols)
Chirette verte (<i>Andrographis paniculata</i>)	150 mg (ES titré à 5% d'andrographolides)
Astragale (<i>Astragalus propinquus</i> = <i>A. membranaceus</i>)	150 mg (ES titré à 16% de polysaccharides)
N-acétyl-L-cystéine	118,3 mg
Vitamine C (acide ascorbique)	80 mg
Bouillon blanc (<i>Verbascum thapsus</i> L.)	75 mg (extrait sec ratio* 4 :1)
Thym commun (<i>Thymus vulgaris</i>)	70 mg (extrait sec ratio* 2 :1)
Saule blanc (<i>Salix alba</i>)	20 mg (ES titré à 25% de salicine)
Grande camomille (<i>Tanacetum parthenium</i> L.)	16,5 mg (titré à 0,8 % de parthénolides)
Sureau noir (<i>Sambucus nigra</i>), jus concentré déshydraté de baies	10 mg
Zinc	5 mg
Eucalyptus radié (<i>Eucalyptus radiata</i>), huile essentielle de rameaux feuillés	5 mg

* correspond au DER (Drug Extract Ratio) de cet extrait : ratio entre la quantité de plante sèche de départ et la quantité d'extrait obtenu

3.2. Description du cas

La description du cas est faite selon les informations transmises par le déclarant.

Cas d'une femme de 49 ans ayant un terrain atopique, notamment cutané, avec sensibilisation aux phanères de chat et de chien diagnostiquée.

En janvier 2022, au lever et à jeun, elle prend le complément alimentaire Actirub comprimé dans un contexte de rhinite.

Immédiatement après, elle ressent des sensations de brûlures gastriques suivies d'un prurit au niveau des mains. Elle a des sueurs et des bouffées de chaleur. Après un vomissement volontaire, elle a une sensation d'alternance de chaleur et de froid. Puis, survient une urticaire généralisée avec un œdème du visage et une sensation de gêne à déglutir mais pas à respirer. Elle appelle les secours puis en attendant leur arrivée, elle s'allonge en surélevant ses pieds. Elle a des spasmes digestifs douloureux accompagnés d'une diarrhée.

A l'arrivée des secours, sa tension artérielle systolique est de 60 mmHg et sa température, de 34,5°C. Elle est prise en charge et semble avoir eu une perte de connaissance dans l'ambulance.

Le bilan biologique montre une histaminémie élevée (plus de 100 µg/l, N < 50 µg/l). Le dosage de la tryptase n'est pas renseigné. Les autres examens biologiques sont normaux. Une anaphylaxie de grade 3 est diagnostiquée.

Un traitement par adrénaline en intramusculaire, corticoïde et antihistaminique est administré.

A une date non précisée, un *prick-test*³, réalisé à partir d'un comprimé d'Actirub écrasé dans de l'eau pour préparation injectable, se révèle positif avec une papule de 5 mm et un érythème de 9 mm.

La consommatrice avait déjà pris ce même produit en 2019, sans prise alimentaire associée, et avait eu immédiatement une réaction de grade 1 se traduisant par un érythème et un œdème des mains ayant cédé avec la prise d'un antihistaminique.

3.3. Imputabilité

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'anaphylaxie a été analysée par le groupe de travail « Nutrivigilance » en appliquant la méthode définie dans l'avis révisé de l'Anses du 10 juillet 2019 relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (Anses 2019).

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 cas présent, le délai d'apparition de l'effet a été jugé « compatible ». L'effet régressant après l'administration d'un traitement à caractère vital, l'évolution est qualifiée de « suggestive ». Malgré le manque d'information sur les éventuelles prises du complément alimentaire entre la réaction de 2019 et la réaction du présent cas, le CES considère que ce dernier correspond à une réintroduction positive. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C4⁴.

³ Le *prick-test* est un test qui permet d'explorer la réaction allergique impliquant les immunoglobulines E (Hayamizu *et al.*). Il s'agit d'une micropiqûre épidermique réalisée par une lancette ou une aiguille à travers un extrait allergénique ou un produit suspect

⁴ Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

Le score étiologique est déterminé sur la base de l'enquête étiologique effectuée. Celle-ci aboutit à l'incrimination formelle du complément alimentaire puisqu'un *prick-test* a été réalisé avec ce produit et s'est révélé positif. Par conséquent, le score étiologique est E3⁵.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score d'imputabilité intrinsèque s'établit à I4 signifiant que **la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'anaphylaxie est très vraisemblable.**

3.3.2. Score extrinsèque

Le score d'imputabilité extrinsèque évalue la qualité de la démonstration scientifique de la relation de cause à effet entre la consommation d'un ingrédient ou d'un produit et un effet indésirable. Il est établi selon les données de la littérature, à une date donnée. Dans le cas présent, la recherche bibliographique a porté sur l'existence dans la littérature d'autres cas d'anaphylaxie chez l'Homme en lien avec chaque ingrédient du complément alimentaire Actirub®.

- **Echinacée pourpre (*Echinacea purpurea*)**

L'*E. purpurea* est une plante de la famille des astéracées.

Mullins *et al.* rapportent le cas d'une femme atopique ayant eu une anaphylaxie après avoir consommé, parmi d'autres compléments alimentaires, un extrait commercial d'échinacées (composé d'*E. angustifolia* et d'*E. purpurea*), formellement incriminé par *prick-test*. Les auteurs ont soulevé le risque de réaction allergique sévère, y compris dès la première exposition, par allergie croisée avec des allergènes similaires présents dans les pollens d'astéracées (notamment d'armoise et d'ambroisie). La même équipe a analysé 51 cas d'effets indésirables rapportés en Australie et impliquant une échinacée. Vingt-six de ces cas sont associés à des effets allergologiques : 4 anaphylaxies, 12 crises d'asthme et 10 urticaires / angioœdèmes non laryngés. Parmi ces cas, les patients sont âgés de 2 à 58 ans, 78 % sont des femmes et plus de 50 % sont atopiques. Quatre patients ont réagi lors de leur première consommation du produit susceptible d'être lié à la réaction allergique déclarée. Une hypersensibilité allergique faisant intervenir des IgE est suspectée ((Mullins 1998), (Mullins et Heddle 2002)).

Ces cas sont corroborés par une revue systématique de 2005 relative à la sécurité d'utilisation de préparations médicinales contenant des dérivés d'échinacées (Huntley, Coon, et Ernst 2005), qui relève des cas de réactions allergiques, rares mais potentiellement sévères.

Plus récemment, des auteurs s'intéressant aux risques d'anaphylaxie des produits de médecine alternative ont identifié les échinacées comme présentant ce type de risque (Gunawardana 2017). Une autre équipe a analysé la base de données Vigibase de l'OMS. Les auteurs se sont intéressés aux effets indésirables rapportés chez des enfants et associés à la consommation de plantes médicinales. Parmi 2646 cas rapportés, 79 concernaient des réactions allergiques aiguës. Pour ces cas, les plantes médicinales suspectées sont un mélange d'herbes dans 51,4 % des cas, *Hedera helix* dans 15 % des cas et *E. purpurea* dans 5,6 % (Meincke *et al.* 2017).

⁵ Le score étiologique s'échelonne de E0 (une autre cause a été identifiée) à E3 (toutes les causes fréquentes ont été écartées ou le produit évalué a été formellement incriminé).

Au vu de ces nombreux cas rapportés dans la littérature, le score d'imputabilité extrinsèque est B2⁶ ce qui correspond à un lien bien documenté entre l'*E. purpurea* et la survenue d'une anaphylaxie par allergie faisant intervenir des IgE.

▪ **Chirette verte (*Andrographis paniculata*)**

Les auteurs s'intéressant aux produits de médecine alternative associés à des risques d'anaphylaxie (Gunawardana 2017) ont également identifié l'*A. paniculata* comme étant susceptible d'entraîner ce type d'effet.

Une analyse des cas enregistrés dans la base de données thaïlandaise de vigilance sur les produits de santé, entre 2000 et 2008, a retrouvé un cas d'anaphylaxie associée à l'*A. paniculata* (Saokaew *et al.* 2011).

Une analyse de cette même base de données a été menée dans le but de quantifier l'implication des remèdes traditionnels thaïlandais dans la survenue d'effets indésirables, notamment les effets indésirables sévères. Sur 4208 associations entre des remèdes traditionnels et des effets indésirables, trois d'entre elles étaient significatives, dont l'association entre *A. paniculata* et un choc anaphylactique (Wechwithan *et al.* 2014).

La *Therapeutic Goods Administration* (TGA) australienne a publié en 2015 une revue de sécurité (TGA 2015) dans laquelle elle conclut que l'analyse des données disponibles suggère une association entre des réactions allergiques/anaphylaxies et l'*A. paniculata*, sans qu'il soit possible d'identifier un type d'extrait ou un solvant en particulier.

Une évaluation des risques liés à une consommation élevée d'*A. paniculata* a été menée chez des sujets sains. Elle conclut qu'une consommation de 3500 mg par jour pendant 4 semaines d'extraits d'*A. paniculata* pourrait être associée à des effets indésirables notamment des réactions allergiques (Gohma *et al.* 2019).

En 2022, une revue systématique avec une méta-analyse a été conduite, par Shang *et al.*, dans le but d'évaluer la sécurité d'emploi des traitements dérivés de l'andrographolide⁷ et des préparations médicinales d'*A. paniculata*. Les effets indésirables de l'andrographolide sont rares mais peuvent être sévères et menacer le pronostic vital, c'est le cas des anaphylaxies. En revanche, les préparations d'*A. paniculata* sont généralement associées à des effets indésirables légers à modérés, de type digestifs ou cutanés (Shang *et al.* 2022).

Ainsi, le score d'imputabilité extrinsèque est B2 ce qui correspond à un lien bien documenté entre l'*A. paniculata* et la survenue d'une anaphylaxie.

▪ **Astragale (*Astragalus propinquus*)**

Une étude portant sur 400 sérums de patients a identifié la présence d'IgE spécifiques de protéines d'*A. propinquus* pour quatre d'entre eux (Kim *et al.* 2016).

Aussi, le score d'imputabilité extrinsèque pour ce composant est B1 ce qui correspond à un lien peu documenté entre l'*A. propinquus* et la survenue d'une réaction allergique faisant intervenir des IgE.

▪ **Saule blanc (*Salix alba*)**

Chivato *et al.* rapportent le cas d'un homme de 32 ans, atopique et avec des antécédents de rhinite allergique, ayant eu une anaphylaxie sévère quelques minutes après l'ingestion d'un

⁶ Le score d'imputabilité extrinsèque s'échelonne de B0 (non documenté) à B2 (bien documenté).

⁷ L'andrographolide est un métabolite d'*A. paniculata*.

mélange de pollens, préparé par un herboriste et dont les composés les plus représentés sont *Salix alba* (15%), *Taraxacum officinalis* (15%) et *Artemisia vulgaris* (5%). Des *prick-tests* positifs à ces trois plantes montrent des sensibilisations faisant intervenir des IgE. (Chivato *et al.* 1996).

Par ailleurs, le *S. alba* est une plante de la famille des salicacées qui peuvent déclencher des réactions d'hypersensibilité non allergique mais pharmacologique (avec un *prick-test* négatif).

Le score d'imputabilité extrinsèque pour cet ingrédient est B1, ce qui correspond à un lien peu documenté entre le *S. alba* et la survenue d'une anaphylaxie par allergie faisant intervenir des IgE.

▪ Autres ingrédients

Le score d'imputabilité extrinsèque pour les autres composants est B0. Toutefois, concernant la grande camomille, s'agissant d'une plante de la famille des astéracées, il pourrait y avoir une réaction allergique croisée avec les autres astéracées entrant dans la composition du produit. En effet, des cas d'anaphylaxies ont été rapportés en lien avec la consommation de camomille (*Chamaemelum nobile*), faisant partie de la même famille que la grande camomille mais d'un genre botanique différent ((Subiza *et al.* 1989), (Jensen-Jarolim *et al.* 1998)).

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

A ce jour, aucun autre signalement d'anaphylaxie de grade 3 n'a été enregistré par le dispositif de nutrivigilance avec le complément alimentaire Actirub®.

En revanche, trois cas relatifs à des réactions d'hypersensibilité immédiate⁸ en lien avec la consommation d'Actirub® ont été rapportés : un cas d'anaphylaxie de grade 2, un cas d'angioedème palpébral et un cas d'angioedème du visage et des lèvres. L'imputabilité d'Actirub® a été jugée possible pour ces trois cas (Tableau 2).

Tableau 2 : Tableau des cas de Nutrivigilance relatifs à des réactions d'hypersensibilité immédiate impliquant le complément alimentaire Actirub®

N° dossier	Date de déclaration	Précision sur le produit	Consommateur	Effets indésirables	Imputabilité d'Actirub
2016-044	01/03/16	Actirub (ancienne formule)*	F, 48 ans	Anaphylaxie de grade 2	I2 - possible
2021-100	27/05/21		H, Non renseigné	Angioedème palpébral	I2 - possible
2020-116	12/06/20	Actirub (nouvelle formule)*	H, Non renseigné	Angioedème du visage et des lèvres	I2 - possible

*Les différences de composition concernent majoritairement les excipients ; la nouvelle composition en a été allégée. La quantité de certains composants actifs a été légèrement abaissée dans la nouvelle composition (grande camomille, zinc). La N-acétyl-L-cystéine a remplacé la N-acétyl-3-mercapto-alanine.

Il y a d'autres cas relatifs à des réactions d'hypersensibilité immédiate impliquant des produits contenant les mêmes ingrédients qu'Actirub® et pour lesquels le GT Nutrivigilance a conclu à une imputabilité au moins possible (Tableau 3).

⁸ Réaction survenant entre quelques minutes et quelques heures après la consommation

Tableau 3 : Tableau des autres cas de Nutrivigilance relatifs à des réactions d'hypersensibilité immédiate impliquant les mêmes ingrédients qu'Actirub®

N°	Produit (fabricant)	Ingrédients*	Consommateur (sexe, âge)	Antécédent allergique	Imputabilité du produit	Sévérité	Effets indésirables
2014-324	Hollywood drink (Perfoline)	Sureau noir <i>raisin, carotte, pomme, cerise</i>	F, 30 ans		I3 - vraisemblable	niveau 1	Erythème
2017-073	Action 5 plantes Immuno'défense (Euro Santé Diffusion)	Echinacée, Thym commun	F, 35 ans	Angioœdème sous amoxicilline à 17 ans avec urticaire	I3 - vraisemblable	niveau 1	Angioœdème du visage
2017-183	Respiratoire sirop gorge (Puresentiel)	Bouillon blanc, Echinacée pourpre, miel, figue, propolis	H, 4 ans	eczéma	I3 - vraisemblable	niveau 3	Anaphylaxie de grade 3
2019-073	Alvityl Défenses sirop (Urgo)	Echinacée pourpre, propolis, carotte	H, 5 ans	/	I3 - vraisemblable	niveau 1	Eruption cutanée et angioœdème de la lèvre supérieure
2020-026	SinusPhyt (Prescription Nature)	Chirette verte, Sureau noir	F, 30 ans	/	I2 - possible	niveau 1	Angioœdème et urticaire du visage

* En gras, les ingrédients également présents dans Actirub®. En italique, les autres ingrédients des produits consommés, connus pour leur caractère allergène.

3.4. Conclusion du GT et du CES

L'Anses a reçu un signalement d'un cas d'anaphylaxie de grade 3, présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital, survenue chez une personne atopique à la suite de la consommation du complément alimentaire Actirub®. Cette personne avait présenté une réaction modérée lors d'une première prise. Cet effet indésirable est très vraisemblablement imputable à la consommation de ce complément alimentaire.

L'anaphylaxie observée peut être due à plusieurs ingrédients du complément alimentaire Actirub®, agissant par une combinaison de mécanismes dépendant pour certains des IgE. L'association dans le produit d'*Echinacea purpurea* et d'*Andrographis paniculata* est notamment susceptible d'avoir augmenté la réaction allergique. Il est important de noter qu'une réaction allergique à *Echinacea purpurea* est possible dès la première exposition orale en cas de sensibilisation par exposition respiratoire aux pollens d'astéracées.

Les personnes atopiques devraient être informées du risque allergique lié à la consommation de ce complément alimentaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

La survenue immédiate, chez une personne atopique, d'une anaphylaxie de grade 3 est très vraisemblablement imputable à la consommation du complément alimentaire Actirub®.

Ce produit contient plusieurs ingrédients, notamment de l'*Echinacea purpurea* et de l'*Andrographis paniculata*, pour lesquels un lien avec la survenue d'anaphylaxie est documenté dans la littérature.

L'Anses recommande d'informer les personnes atopiques sur le risque de réaction allergique sévère lié à la consommation de ces deux plantes. Les personnes atopiques devraient lire attentivement la composition des compléments alimentaires et demander conseil à leur pharmacien en cas de doute sur un ou plusieurs ingrédients.

De plus, la vigilance doit être accrue vis-à-vis de produits contenant plusieurs ingrédients. En effet, cela augmente le risque de réaction croisée avec d'autres allergènes rencontrés au préalable (y compris par d'autres voies d'exposition comme les pollens aéroportés par voie respiratoire), et le risque de survenue de réactions allergiques plus aiguës en raison du déclenchement simultané de différents mécanismes (allergologiques, mécaniques ou de sensibilisation).

Enfin, l'Anses rappelle ses préconisations habituelles relatives aux compléments alimentaires :

Aux consommateurs,

- de signaler à un professionnel de santé tout effet indésirable survenant après 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 (médecin, diététicien...);
- d'être très vigilant vis-à-vis des allégations abusives ;
- d'être très vigilant quant à l'achat de produits vendus dans les circuits non traditionnels (internet) et sans conseil individualisé d'un professionnel de santé.

Aux professionnels de santé, de déclarer au dispositif de nutrivigilance les cas d'effets indésirables qu'ils suspecteraient d'être liés à la consommation de compléments alimentaires (<https://www.nutrivigilance-anses.fr>).

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

Compléments alimentaires, Nutrivigilance, anaphylaxie, Actirub®, Echinacea, *Andrographis paniculata*

Food supplement, Nutrivigilance, anaphylaxis, Actirub®, *Echinacea*, *Andrographis paniculata*

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2019. "Avis révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 16 p.
- Chivato, T., F. Juan, A. Montoro, et R. Laguna. 1996. "Anaphylaxis induced by ingestion of a pollen compound." *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 6 (3):208-209.
- Gohma, H., C. Fujii, Y. Sato, F. Hone, et J. Saito. 2019. "Safety evaluation study on excessive consumption of andrographis paniculata extract in healthy subjects." *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 47 (6):965-974.
- Gunawardana, Natasha C. 2017. "Risk of anaphylaxis in complementary and alternative medicine." *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 17 (5):332-337. doi: 10.1097/aci.0000000000000384.
- Hayamizu, K., Y. Ishii, I. Kaneko, M. Shen, Y. Okuhaka, H. Sakaguchi, N. Shigematsu, et H. Shimasaki. 2002. "No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) and Sequential-High-Doses Administration Study on Garcinia cambogia Extract in Humans." *Journal of Oleo Science* 51 (5):365-369. doi: 10.5650/jos.51.365.
- Huntley, A. L., J. T. Coon, et E. Ernst. 2005. "The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species: A systematic review." *Drug Safety* 28 (5):387-400. doi: 10.2165/00002018-200528050-00003.
- Jensen-Jarolim, Erika, Norbert Reider, Ruth Fritsch, et Heimo Breiteneder. 1998. "Fatal outcome of anaphylaxis to camomile-containing enema during labor: A case study." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 102 (6):1041-1042. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70345-8.
- Kim, K. H., J. Y. Park, I. S. Lee, K. J. Lim, W. S. Jung, et H. J. Jang. 2016. "Isolated protein of Astragalus membranaceus acts as an allergen by binding human immunoglobulin E on human sera." *Biochip Journal* 10 (2):95-102. doi: 10.1007/s13206-016-0301-x.
- Meincke, Ricarda, Jitka Pokladnikova, Julie Straznicka, Ronald H.B. Meyboom, David Niedrig, Stefan Russmann, et Ludek Jahodar. 2017. "Allergy-like immediate reactions with herbal medicines in children: A retrospective study using data from VigiBase®." *Pediatric Allergy and Immunology* 28 (7):668-674. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12778>.
- Mullins, Raymond J. 1998. "Echinacea-associated anaphylaxis." *Medical Journal of Australia* 168 (4):170-171. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1998.tb126773.x>.
- Mullins, Raymond J., et Robert Heddle. 2002. "Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 88 (1):42-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63591-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63591-0).
- Ring, J., et H. Behrendt. 1999. "Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Classification and pathophysiology." *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 17 (4):387-399. doi: 10.1007/BF02737644.

- Saokaew, S., W. Suwankesawong, U. Permsuwan, et N. Chaiyakunapruk. 2011. "Safety of herbal products in Thailand: An analysis of reports in the Thai health product vigilance center database from 2000 to 2008." *Drug Safety* 34 (4):339-350. doi: 10.2165/11586590-000000000-00000.
- Shang, Ya-xi, Chen Shen, Trine Stub, Si-jia Zhu, Shu-yu Qiao, Yu-qi Li, Rui-ting Wang, Jing Li, et Jian-ping Liu. 2022. "Adverse Effects of Andrographolide Derivative Medications Compared to the Safe use of Herbal Preparations of *Andrographis paniculata*: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies." *Frontiers in Pharmacology* 13. doi: 10.3389/fphar.2022.773282.
- Subiza, J., J. L. Subiza, M. Hinojosa, R. Garcia, M. Jerez, R. Valdivieso, et E. Subiza. 1989. "Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens." *J Allergy Clin Immunol* 84 (3):353-8. doi: 10.1016/0091-6749(89)90420-x.
- TGA. 2015. "Safety review of *Andrographis paniculata* and anaphylactic / allergic reactions."
- Wechwithan, S., W. Suwankesawong, V. Sornsrivichai, E. B. McNeil, C. Jiraphongsa, et V. Chongsuvivatwong. 2014. "Signal detection for Thai traditional medicine: Examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 70 (1):407-412. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.06.007.

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

- GT « Nutrivigilance » 2018-2022

Président

M. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition

Membres

Mme Catherine ATLAN – Chef de service (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

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

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Nicolas DANIEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

M. Michel GERSON – Médecin libéral – Spécialité : endocrinologie, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PUPH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

M. Pascal PLAN – Médecin remplaçant – Spécialité : médecine générale, gériatrie, soins palliatifs

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

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Béchère – 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 » – 2018-2022

Président

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

Membres

M. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

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

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

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

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRA, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inra, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inra (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

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, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

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

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire MATHIOT – Chargée de projet 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

M. Aymeric DOPTER – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques