

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 décembre 2019

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

**relatif à un cas d'anaphylaxie associée à la consommation d'un complément alimentaire  
contenant de la passiflore**

---

*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 un signalement d'effet indésirable sévère (sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital)<sup>1</sup> susceptible d'être lié à la consommation du complément alimentaire Passiflore Nat&Form<sup>®</sup> commercialisé par la société Nat&Form (Atlantic Nature). Ce cas, enregistré dans la base de données de nutrivigilance sous le numéro 2019-245, a été jugé d'imputabilité très vraisemblable.

Etant donné la sévérité de l'effet indésirable rapporté (anaphylaxie), l'Anses a estimé nécessaire de porter ce cas à la connaissance du grand public et des professionnels de santé sur les risques de consommation de passiflore, 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 et au groupe de travail « Nutrivigilance ».

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 8 octobre 2019, a été transmis au CES le 31 octobre 2019. Les conclusions ont été adoptées par le CES, réuni le 14 novembre 2019.

---

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

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES**

Dans le cadre de son dispositif de nutrivigilance, l'Anses a reçu un signalement d'anaphylaxie susceptible d'être liée à la consommation du complément alimentaire Passiflore Nat&Form® commercialisé par la société Nat&Form (Atlantic Nature). Ce cas a été enregistré sous le numéro 2019-245.

#### **3.1. Composition du produit**

Une gélule de Passiflore Nat&Form® contient 210 mg de poudre de passiflore. L'enveloppe de la gélule est constituée de 75 mg de gélatine bovine.

#### **3.2. Description du cas**

Il s'agit d'une femme de 66 ans, sans antécédents médicaux particuliers et sans traitements médicamenteux.

En novembre 2018, elle débute la consommation du complément alimentaire Passiflore Nat&Form® en prenant deux gélules à 16 heures et deux gélules à 18 heures.

Lors du premier jour de la consommation, quelques minutes après la prise de 18 heures, un prurit généralisé apparaît associé à des douleurs abdominales, un œdème de la langue et de la luette et une hypotension (la pression systolique est de 60 mmHg et la pression diastolique est de 50 mmHg). Ces signes cliniques sont symptomatiques de l'anaphylaxie.

Elle est hospitalisée aux urgences et de l'adrénaline lui est administrée. L'évolution est ensuite rapidement favorable.

Le *prick-test*<sup>2</sup> est positif au contenu de la gélule et négatif à l'enveloppe de la gélule.

#### **3.3. Imputabilité**

L'imputabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'anaphylaxie a été analysée 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). Elle a été fixée par le groupe de travail « Nutrivigilance ».

##### **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 a été jugé « compatible ». L'effet indésirable ayant régressé après l'arrêt du produit et après l'administration d'un traitement d'urgence, l'évolution est qualifiée de « suggestive ».

---

<sup>2</sup> Le *prick-test* est un test qui permet d'explorer la réaction allergique impliquant les immunoglobulines E (IgE). Il s'agit d'une micropiqûre épidermique réalisée par une lancette ou une aiguille à travers un extrait allergénique ou un produit suspect.

Il n'y a pas eu de réintroduction du Passiflore Nat&Form®. Au vu de ces éléments, le score chronologique est C3<sup>3</sup>.

Le score étiologique est déterminé après avoir établi le diagnostic différentiel de l'effet observé. Dans ce cas, le *prick-test* réalisé est positif au contenu de la gélule, celui-ci est donc formellement incriminé. Par conséquent, le score étiologique est E3<sup>4</sup>.

Combinant le score chronologique et le score étiologique, le score intrinsèque s'établit à I4, signifiant que la responsabilité du complément alimentaire dans la survenue de l'anaphylaxie est très vraisemblable<sup>5</sup>.

### **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 a porté sur l'existence dans la littérature d'autres cas d'allergie ou d'anaphylaxie chez l'Homme impliquant la passiflore, ingrédient contenu dans les gélules du complément alimentaire Passiflore Nat&Form®.

La recherche bibliographique n'a pas identifié, à ce jour, de cas d'anaphylaxie ou d'allergie impliquant la passiflore, après une exposition par voie orale. Le score d'imputabilité extrinsèque est B0<sup>6</sup>.

Toutefois, un article publié par Giavina-Bianchi *et al.* (1997), a rapporté l'apparition de symptômes allergiques chez un préparateur en pharmacie exposé à la passiflore par voie respiratoire. Un *prick-test* a été réalisé et s'est révélé positif pour l'extrait de passiflore. Un test de provocation bronchique a confirmé la relation de cause à effet entre l'exposition à cet extrait de plante et les symptômes respiratoires du patient. De plus, un Western blot a révélé la présence d'anticorps IgE dans le sérum du patient contre une protéine présente dans l'extrait de passiflore. Les auteurs concluent que la passiflore est un nouvel agent étiologique de l'asthme et la rhinite professionnels, induits par les IgE.

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

A ce jour, aucun autre signalement n'a été enregistré avec le complément alimentaire Passiflore Nat&Form®.

Par ailleurs, aucun cas d'allergie susceptible d'être lié à la consommation d'autres compléments alimentaires contenant entre autres de la passiflore n'a été enregistré dans la base de données Nutrivigilance.

## **3.4. Conclusion du GT et du CES**

L'Anses a reçu un signalement d'anaphylaxie présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital. Cet effet indésirable est très vraisemblablement imputable à la passiflore du complément alimentaire Passiflore Nat&Form®.

Un cas d'allergie à la passiflore par voie respiratoire a été rapporté. En revanche, à ce jour, aucune publication scientifique relatant une allergie ou une anaphylaxie à la passiflore par voie orale n'a été retrouvée.

<sup>3</sup> Le score chronologique s'échelonne de C0 (nul) à C4 (élevé).

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable).

<sup>6</sup> Un score B0 correspond à un effet non documenté.

Le GT et le CES recommandent 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 (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Agence a reçu un signalement d'anaphylaxie présentant une sévérité de niveau 3 avec menace du pronostic vital et impliquant la consommation d'un complément alimentaire contenant de la passiflore. L'imputabilité de ce complément alimentaire dans la survenue de l'effet indésirable est jugée très vraisemblable (I4, sur une échelle de I0 à I4). Aucun signalement d'anaphylaxie ou de réaction allergique impliquant la consommation de passiflore n'a été décrit dans la littérature. Toutefois, un cas d'allergie à la passiflore par voie respiratoire a été rapporté.

L'Agence 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 (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, salles de sport...) et sans conseil individualisé.

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.

En ce qui concerne la déclaration d'effets indésirables allergiques, l'Agence recommande aux professionnels de santé de documenter les cas par des tests allergologiques adaptés.

Dr Roger Genet

## **MOTS-CLES**

Complément alimentaire, anaphylaxie, Passiflore Nat&Form<sup>®</sup>, passiflore

Food supplement, anaphylaxis, Passiflore Nat&Form<sup>®</sup>, passionflower

## **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 nutriviigilance (saisine 2018-SA-0026)." Maisons-Alfort: Anses. 16 p.

Giavina-Bianchi, Pedro F., Fábio F. M. Castro, Maria Lavinia S. Machado, et Alberto J. S. Duarte. 1997. "Occupational Respiratory Allergic Disease Induced by Passiflora alata and Rhamnus purshiana." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 79 (5):449-454. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63042-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63042-6).

## 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 » 2018-2021

##### 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 – Praticien attaché – 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, médecin du travail

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

M. Claude SICHEL – Retraité, Médecin généraliste – Spécialité : médecine générale

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 » – 2018-2021

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

Mme Claire MATHIOT – 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

M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – 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 Isabelle PIERI – Direction de l'évaluation des risques