

Miels toxiques

Le miel ^a, mélange complexe d'eau (15-20 %), de sucres (fructose, glucose, etc., *ca* 80 %), d'acides aminés, de vitamines, de minéraux, etc., est un produit alimentaire aux propriétés sucrantes très largement consommé, apprécié pour ses qualités gustatives et sa valeur nutritionnelle [1]. Si certains lui attribuent en plus des vertus thérapeutiques pas toujours clairement démontrées (calmer maux de gorge et toux [2], activer la guérison des plaies et des brûlures [3], etc.), peu savent qu'il peut parfois présenter un risque toxique. S'il peut être contaminé par tous les polluants environnementaux (pesticides, métaux lourds, etc.) [4], il peut aussi renfermer de substantielles quantités d'un composé toxique formé, entre autres, lors du stockage : l'[hydroxyméthylfurfural](#) [5].

Si les fleurs butinées par les abeilles sont celles de plantes biosynthétisant des métabolites toxiques, les miels élaborés à partir de leur nectar sont susceptibles de présenter une certaine toxicité [6,7]. C'est bien sûr le cas des [alcaloïdes pyrrolizidiniques](#) [8] de certaines *Asteraceae* et *Boraginaceae* qui retiennent très fortement l'attention eu égard à leur potentiel cancérigène^b [9,10,11]. C'est aussi celui des diterpènes de certaines *Ericaceae* — cela concerne essentiellement des miels d'origine [turque](#) ou [népalaise](#) —, ou encore des lactones sesquiterpéniques de type picrotoxane ([tutine](#), [hyenanchine](#) et glucosides de tutine [12,13]) de certains *Coriaria* toxiques [14], ce qui peut concerner des miels [néo-zélandais](#) [15], neurotoxiques [16]. En [Chine](#), c'est un [triépoxyde diterpénique](#) qui est responsable d'empoisonnements parfois fatals par des miels issus de *Celastraceae* (*Tripterygium* spp.)^c [17,18] et ce sont des alcaloïdes indoliques qui rendent dangereux le miel issu des fleurs de *Gelsemium elegans* (Gardner & Champ.) Benth. (*Gelsemiaceae*)^d [19,20].

Ericaceae et miel toxique

^a « Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. À l'exception du miel filtré, aucun pollen ou constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères » (source : [DGCCRF](#), juillet 2022)

^b Le risque que représentent ces alcaloïdes (dans le miel et plus généralement dans les denrées alimentaires) fait l'objet d'un grand nombre d'études internationales qui ne seront pas envisagées ici.

^c *T. wilfordii* Hook. f. et *T. hypoglaucum* Hutch. Les cas les plus sévères présentent une atteinte rénale. Sur une série de 31 cas publiée en 2017 dans un comté du Yunnan, 8 patients sont décédés.

^d Les alcaloïdes toxiques des *Gelsemium* ([humantenmine](#), [koumine](#), [gelsemine](#)) induisent généralement des troubles digestifs, neurologiques et cardiorespiratoires. Les intoxications fatales par ces plantes ne sont pas exceptionnelles. Cf., *inter alia* : Zhou Z, Wu L, Zhong Y, Fang X, Liu Y, Chen H, et al. *Gelsemium elegans* poisoning: A case with 8 months of follow-up and review of the literature. *Front Neurol.* 2017;8:204 (en ligne, 5 pages).

On rappelle que les *Ericaceae* toxiques (rhododendrons et autres) et les miels élaborés par les abeilles à partir du nectar de leurs fleurs doivent leur toxicité à des diterpènes spécifiques, les grayanoïdes — terme qui désigne aussi bien les composés possédant un squelette grayanane que ceux qui en dérivent biosynthétiquement. Pour mémoire, on note que les **grayananes** sont des molécules tétracycliques (5/7/6/5) à squelette A-nor B-homo *ent*-kaurane et que, à ce jour, environ 300 diterpènes de ce type (grayananes, séco-grayananes, kalmanes, leucothanes, etc.) ont été décrits chez diverses espèces des genres *Rhododendron* et *Pieris*, mais aussi *Agarista*, *Craibiodendron*, *Kalmia*, *Leucothoe* et *Lyonia* [21, 22]. Chez les rhododendrons, la toxicité est principalement due à deux des isoformes de la grayanotoxine (GTX), les **GTX-I** (= andromédotoxine = acétylandromédol = rhodotoxine) et **GTX-III** (= andromédol).

Les grayanotoxines interfèrent avec la transmission des potentiels d'action. Se liant aux canaux sodiques membranaires voltage dépendants, elles augmentent la perméabilité au sodium empêchant ainsi la repolarisation (*i.e.* l'inactivation) des cellules excitables (neurones, cardiomyocytes, cellules musculaires). Il en résulte une libération d'acétylcholine et des symptômes proches d'un syndrome cholinergique (hypotension, bradycardie), annulés par l'atropine.

L'intoxication se manifeste assez rapidement (de quelques minutes à 3 heures) par des nausées et des vomissements, de la diarrhée, des étourdissements, des vertiges, de la faiblesse musculaire, de l'hypersudation, une vision trouble, des paresthésies. Généralement, bradycardie (40-60 bpm) et hypotension sévères (*ca* 50-100/30-60 mm Hg) sont présentes. Plus rarement, on peut observer divers troubles du rythme cardiaque (bloc atrioventriculaire [bloc AV], fibrillation auriculaire, **rythme nodal**, etc.), voire des convulsions et une dépression respiratoire. La sévérité des symptômes semble corrélée aux quantités ingérées. En règle générale, les sujets intoxiqués récupèrent rapidement (1-2 jours). Aucun décès consécutif à la consommation d'un miel contaminé par des GTX ne semble avoir été rapporté.

1. Intoxication par les plantes

1.1 *Rhododendron* spp.

De nombreuses espèces du genre — il en comprend environ un millier dont plus de 400 sont endémiques en Chine — renferment, entre autres, des diterpènes [23]. Elles présentent généralement des activités pharmacologiques et sont utilisées par les médecines traditionnelles (Chine, Corée, etc.) [24, 25]. Certaines d'entre elles sont connues pour leur toxicité.

En introduction à leur enquête approfondie sur la consommation des fleurs de rhododendrons dans divers comtés du **Yunnan (République Populaire de Chine)**, Shi *et al.* (2021) rappellent que plus de 20 espèces du genre sont consommées en Chine et que cette pratique a été identifiée en Corée, au Népal, en Inde ou encore en Géorgie. Dans le cas particulier du **Yunnan**, l'enquête a montré que la consommation de corolles de *R. decorum* Franch. ou de *R. pachypodum* Balf. f. & W.W. Sm. est une tradition bien établie (en soupe, frites, etc.). Si la majorité des consommateurs connaît le risque et le procédé de détoxification des corolles privées d'étamines (blanchiment dans l'eau bouillante puis trempage prolongé dans l'eau froide), des intoxications peuvent cependant survenir avec *R. decorum* : 19 cas ont été identifiés dans les hôpitaux locaux de deux comtés entre 1996 et 2008 [26]. En 2022, un cas survenu dans une autre région chinoise a été publié : outre les symptômes habituels, l'ÉCG de la victime — elle avait bu une décoction de feuilles d'un rhododendron (espèce non précisée) pour diminuer sa pression artérielle — a montré l'existence d'un **bloc atrioventriculaire** du 3^e degré [27].

En **Corée**, de 2001 à 2016, 58 % des 26 patients admis aux urgences d'un hôpital pour un empoisonnement par des grayanotoxines avaient ingéré une décoction ou un vin de rhododendron (espèces concernées : *R. brachycarpum* D.Don ex G.Don, *R. mucronulatum* [Blume] G.Don ou *R. schlippenbachii* Maxim.). Les autres (42 %) avaient consommé du miel fou himalayen [28].

Au **Japon**, en 2016, un homme de 61 ans a ingéré 50 g de fleurs d'un rhododendron "*japonicum*" après avoir lu dans un « *local botanical book* » que cette pratique était sans danger. Il a rapidement développé des symptômes caractéristiques : nausées, vertiges, hypotension, bradycardie, etc. [29]. Au **Népal**, c'est l'ingestion de deux poignées de fleurs séchées d'un "rhododendron blanc" (« *a trend practiced in his village* ») qui a conduit la victime en soins intensifs [30]. Quelques cas ont également été signalés à **Hong Kong** [31].

Les animaux peuvent aussi être victimes des rhododendrons :

- chèvres dans le sud du **Brésil** en 2014 : 5 décès sur 8 bêtes qui avaient brouté des produits de taille de *R. simsii* Planch. [32] ;
- moutons au **Royaume-Uni** en 2018 : la neige abondante avait conduit les animaux à consommer le feuillage toujours vert des rhododendrons (3 bêtes mortes)^e [33].

1.2 *Agarista salicifolia* G. Don (= *Agauria salicifolia* Hook.f ex Oliv.)

Présent des Mascareignes à Madagascar et à l'Afrique, cet arbuste (ou arbre) à grappes de fleurs rouges et au très grand polymorphisme est connu à La Réunion sous les noms de bois de rempart ou de bois de gale. Réputé dangereux — « *deux feuilles peuvent tuer un bœuf* » —, il doit la toxicité de ses feuilles à des grayanotoxines^f.

À La Réunion, l'assassinat d'un homme de 50 ans a fait l'objet d'une présentation au Congrès 2022 de la SFTA (Société française de toxicologie). La cause de la mort, initialement considérée comme naturelle, a été établie 5 mois plus tard après exhumation, autopsie et analyse des viscères et de la potion que le coupable avait, entre temps, avoué avoir préparé à l'aide de « bois de rempart ». La potion contenait 24,7 mg/L de GTX-I et 73,8 mg/L de GTX-III. Les concentrations dans les différents organes de la victime (cœur, foie, rein) variaient de 0,11 à 0,21 ng/g de GTX-I et de 0,2 à 0,34 ng/g de GTX-III [34]. Pour mémoire, on rappellera que des symptômes, caractéristiques de l'intoxication aux grayananes, avaient été rapportés dans ce même département en 2005 chez une femme qui avait ingéré par erreur une infusion de feuilles [35].

1.3 Andromède du Japon, *Pieris japonica* (Thunb.) D.Don ex G.Don

Arbustes particulièrement appréciés dans les jardins pour leur feuillage aux couleurs changeantes et leurs grappes de fleurs en clochette, les *Pieris* (*P. japonica* et *P. formosa* [Wall.] D.Don) renferment

^e Espèce non précisée. On sait que *R. ponticum* a été introduit au Royaume-Uni au XIX^e siècle, *via* la péninsule ibérique. Robuste, cette espèce et ses hybrides s'y comportent comme des espèces invasives qu'il faut contrôler. Cf. : Gibbs D, Chamberlain D, Argent G. *The red list of Rhododendrons*. Botanic Gardens Conservation International, Richmond, (UK), 2011. En ligne, 128 pages.

^f Nous n'avons pas trouvé de publication faisant état de la caractérisation de ces diterpènes chez cette espèce. On remarque toutefois que les GTX-I, II et III ont été isolées en 1973 dans les feuilles d'*Agauria polyphylla* Baker. Ce taxon, qui demeure non résolu à ce jour [WFO Plant List], ne serait, au dire des auteurs, qu'une « *simple forme* [...] d'*A. salicifolia* Hooker f. ». Cf. Loriaux I, Boiteau P, Husson H-P. Isolement des grayanotoxines des feuilles d'*Agauria polyphylla*. *Phytochemistry*. 1973;12:1500. Voir aussi la communication de Gaillard *et al.*, 2022.

un grand nombre de grayanoïdes [36,37 et réf. citées], ce qui leur confère une toxicité certaine. C'est en particulier le cas pour *P. japonica* sporadiquement impliqué dans des intoxications, chez l'Homme aussi bien que chez les animaux.

Intoxications chez l'humain

Les cas d'intoxication par des feuilles ou des fleurs de *Pieris japonica* semblent rares. Depuis deux cas rapportés en 2008 et survenus dans le **Massachusetts (USA)** — un nourrisson de 21 mois par des feuilles et un homme de 76 ans par une infusion de feuilles [38] —, seuls 3 cas ont pu être identifiés :

- le premier, survenu dans le **Connecticut** (2013), a concerné une enfant de 2 ans ayant ingéré une grappe de fleurs en bouton : léthargique, bradycardique et hypothermique (34 °C), sa PA était mesurée à 76-36 mm Hg ; l'évolution a été favorable (atropine, antiémétique, **ranitidine**) [39] ;
- le deuxième, publié en 2018 par des praticiens de **Pennsylvanie**, concernait également une enfant de 2 ans. Rapidement prise de vomissements tachés de sang et parsemés de débris de feuilles, elle était épisodiquement léthargique ou combative, bradycardique et hypotendue (évolution favorable) [40] ;
- le troisième, rapporté en 2019 à **New York**, est celui d'un homme de 46 ans conduit à l'hôpital par la police qui avait trouvé son comportement confus : il avait ingéré des feuilles d'un *Pieris* (*sp.*). La symptomatologie était caractéristique de l'empoisonnement aux GTX (avec, initialement, un bloc atrioventriculaire du 3^e degré) [41].

Intoxications chez l'animal

Au cours de la décennie écoulée[§] 7 chèvres et un bélier ont été intoxiqués aux **États-Unis d'Amérique** en 2014 : 2 chèvres sont mortes, 3 ont récupéré après injection IV d'une émulsion lipidique [42]. En **Allemagne** (2018) deux "mini" porcs ont été victimes d'un empoisonnement accidentel par les feuilles de *P. japonica*. La GTX-I a été identifiée et dosée (LC-MS/MS) dans la plante (3,3 mg/kg), le sang (4,6 ng/mL), l'urine (7 ng/mL), le contenu stomacal (26,8 ng/g), la bile (19,9 ng/g) et le foie (16,8 ng/g) de l'animal décédé [43].

1.4 Laurier des montagnes, *Kalmia latifolia* L.

Cet arbuste persistant aux splendides **fleurs roses**, assez peu connu des jardiniers, est originaire de l'Amérique du Nord (*mountain laurel*). Utilisée en homéopathie pour ses feuilles (**Ph.fr.**) cette espèce, comme les précédentes, renferme des grayanoïdes [Li *et al.*, 2013]. Sa toxicité pour les animaux, en particulier les chèvres et les moutons, est citée dans de nombreux ouvrages, mais les rapports de cas semblent particulièrement rares^h : l'intoxication sévère d'un **bouvier bernois** de 44 kg et sa prise en charge ont fait l'objet d'un rapport très détaillé en 2013 aux **USA** [44].

[§] Auparavant (2005), 3 chèvres étaient mortes en **Belgique** après s'être échappé de leur enclos et avoir brouté le feuillage de l'arbuste dans un jardin : Baert K, Croubels S, Steurbaut N, De Boever S, Vercauteren G, Ducatelle R, *et al.* Two unusual cases of plant intoxication in small ruminants. **Vlaams Diergeneeskund Tijdschr.** 2005;74(2):149-153. La même année, c'est une tortue qui avait été victime de cette *Ericaceae* au zoo d'Édimbourg : Pizzi R, Goodman G, Gunn-Moore D, Meredith A, Keeble E. *Pieris japonica* intoxication in an **African spurred tortoise** (*Geochelone sulcata*). **Vet Rec.** 2005;156(15):487-488. Mis **en ligne** par AL Meredith.

^h Pour l'anecdote, on notera que l'on a attribué des empoisonnements de l'Homme par consommation de **gélinotte huppée** (*Bonasa umbellus* L.) — une vingtaine de cas ont été rapportés aux **USA** et au **Royaume-Uni** entre 1821 et

1.5 *Lyonia ovalifolia* (Wall.) Drude

Buisson ou arbre à feuilles caduques du sud-est de l'Asie, cette espèce aux fleurs à corolle ovoïde blanche élabore divers grayananes [45 et réf. citées] ; elle est parfois utilisée comme fourrage (feuilles âgées). Les feuilles jeunes seraient responsables d'intoxications du bétail. En 2022, au Népal, une jeune fille de 16 ans s'est plainte de faiblesse et de vomissements suite à l'ingestion accidentelle de 3 ou 4 feuilles. Hypotendue (60/40 mm Hg) et bradycardique (44 bpm), elle a récupéré en quelques heures (fluides IV, atropine, ondansétron) [46].

2. Intoxication par le miel de rhododendrons

En Turquie, deux espèces de rhododendrons à GTX sont particulièrement fréquentes dans les zones montagneuses bordant le rivage de la mer Noire : *R. ponticum* L. à fleurs pourpres et *R. luteum* Sweet. à fleurs jaunes. Le miel, issu du butinage du nectar de ces espèces, habituellement dénommé « miel fou » (*mad honey*, plus amer que le miel ordinaire), y est utilisé en médecine populaire en cas de troubles gastro-intestinaux ou encore comme antihypertenseur, antidiabétique ou aphrodisiaque. Ce dernier usage explique qu'une forte proportion des intoxiqués sont des hommes d'âge moyen...

Les miels européens de *R. ferrugineum* L., espèce alpine et pyrénéenne, sont-ils dangereux ? La GTX-I n'a pas été détectée par GC-MS dans les feuilles fraîches de cette espèce, ni dans celles de *R. hirsutum* L. également présent dans les zones montagneuses [47]. Par contre, l'analyse (LC-MS/MS) de 125 échantillons de miel de rhododendron recueillis en altitude dans le nord de l'Italie a montré que 30 % d'entre eux contenaient de la GTX-I, mais que sa teneur était particulièrement faible : 0,012 à 0,103 mg/kg selon la province, l'altitude et le caractère uniflore ou pas du miel [48]. En 2015, These *et al.* n'ont trouvé aucune grayanotoxine dans 49 échantillons de miels commerciaux achetés en Allemagne (limite de détection : 0,17 mg/kg) [49]. L'EFSA rapporte le même constat pour des miels européens analysés en 2022 (limite de détection : 0,1 mg/kg).

Aucune intoxication par des miels produits dans l'Union européenne ne semble avoir été signalée, même dans des pays où *R. ponticum* a été introduit : Espagne, Portugal, Irlande — dans ce dernier pays, les abeilles ne butineraient pas son nectar.

2.2 Généralités - revues de la littérature

Connues depuis l'Antiquité, les intoxications par le « miel fou » — les symptômes en ont été très précisément décrits par Xénophon en 401 avant J.-C. — ont été rapportées à de nombreuses reprises, de Pline l'Ancien aux auteurs anglo-saxons du XIX^e siècle, de même que son usage traditionnel [50,51]. Depuis la revue de Gunduz *et al.* publiée en 2008 [52], plusieurs textes d'intérêt général ont paru : en particulier les revues de Jansen *et al.* (2012) centrée sur l'empoisonnement aux grayanotoxines (structure, mécanisme, effets, miels toxiques, caractéristiques cliniques, intoxications humaines et animales) [53] et de Ullah *et al.* (2018) qui incluent le miel issu de *Tripterygium* (*Celastraceae*) et appuient leur propos sur plus de 1500 cas (136 réf.) [54]. On note aussi, en 2016, la parution d'une brève revue sur les effets cardiaques du miel fou et leur

1882... — au fait que cet oiseau peut, dans certaines circonstances, se nourrir de feuilles et de bourgeons de *Kalmia*. La question, largement débattue, mériterait cependant — comme celle d'autres « oiseaux toxiques » — des investigations plus approfondies. Cf. : Bloom KJ, Grivetti L. The mysterious history of partridge poisoning. *J Hist Med Allied Sci.* 2001;56(1):68-76. *Oxford Academic*. Sur l'empoisonnement par les oiseaux voir, sur ce site, la ciguë et, plus largement une revue récente : Yeung KA, Chai PR, Russell BL, Erickson TB. Avian toxins and poisoning mechanisms. *J Med Toxicol.* 2022;18(4):321-333.

prise en charge [55], effets dont la fréquence a également été analysée par Gami et Dhakai en 2017 [56].

Le document le plus complet sur la toxicité du miel d'*Ericaceae* a paru en mars 2023 : D. Schrenk et les membres du *Panel on Contaminants in the Food Chain* de l'EFSA (*European Food Safety Authority*) ont rendu publique une « Opinion Scientifique » très documentée sur le risque pour la santé humaine que représentent les grayanotoxines contenues dans un « certain miel » (distribution, données de consommation, toxicité animale des GTX [aïgue, chronique, génotoxicité], rapports de cas, données quantitatives, mode d'action, etc.) et émis des recommandations [57].

2.2 Données quantitatives - séries de cas - études rétrospectives

En 2015, Silici et Atayoglu ont procédé à une revue systématique des cas publiés dans la littérature internationale entre 1981 et 2014 et indexés dans les principales bases de données. Leur analyse a porté sur 1 199 cas décrits dans 84 textes : rapports de cas (52), lettres à l'éditeur, articles de recherche, communications orales ou par poster, etc. ; 69 de ces textes étaient le fait d'auteurs turcs. Il ressort de cet inventaire que 75 % des intoxiqués étaient des hommes, principalement entre 41 et 65 ans. Un tableau récapitulatif détaille sexe et âge du patient, symptômes principaux, valeurs tensionnellesⁱ (PAS [m = 86 ± 25 mm Hg], PAD [$47 \pm 14,5$ mm Hg]), rythme cardiaque (47 ± 16 bpm), quantité consommée, traitement mis en œuvre, temps de récupération. Des tableaux complémentaires précisent la fréquence de 40 symptômes et/ou plaintes des patients et celle des modifications de l'ÉCG (dont 46 % de bloc AV complet) [58].

Parmi les (nombreuses) autres séries et études parues depuis 2011 certaines se contentent de rapporter des cas et d'analyser données démographiques, nature et fréquence des symptômes, quantités consommées, etc. Cela est le cas des séries turques de 21, 37, 16 et 38 patients publiées entre 2011 et 2017 [59,60,61,62]. D'autres séries, toutes publiées en **Turquie**, sont centrées sur un aspect particulier ;

- montrer (30 patients) que la **pseudocholinestérase** n'est pas diminuée par l'empoisonnement aux grayanotoxines (qui, au sens strict, n'est donc pas un syndrome cholinergique) [63] ;
- constater (46 patients) que l'intoxication ne modifie pas sensiblement la glycémie des victimes [64] ;
- établir, chez 82 personnes non atteintes d'une pathologie cardiaque ou thyroïdienne, que si les patients les plus âgés voient les symptômes apparaître plus vite et persister plus longtemps, ceux-ci ne diffèrent pas de ceux observés chez les personnes plus jeunes [65] ;
- étudier (117 patients) la relation entre le genre, la quantité de miel consommé ou encore le trouble du rythme et le risque d'hospitalisation [66]. Remarque : la nécessité de l'hospitalisation avait déjà été questionnée par Gunduz *et al.* en 2009 [67] ;
- évaluer (76 patients) les paramètres électrocardiographiques en relation avec un **bloc inter-atrial** [68] ;
- analyser (38 patients) la façon dont le mode de prise en charge (admission en unité d'observation ou en soins intensifs) influe sur la poursuite de consommation de miel fou [69].

ⁱ Les valeurs de la PA et du rythme sont ici volontairement arrondies.

Une série, constituée au cours de l'année 2011 en **Turquie**, rapporte les données cliniques et biologiques recueillies chez 246 patients, mais n'a fait l'objet, à ce jour, que d'une simple présentation orale en congrès^j [70].

Deux séries, publiées respectivement en 2014 et 2021 en **Corée**, concernent les miels népalais. La première répertorie troubles du rythme et autres symptômes observés chez 15 patients [71], la seconde compare les données cliniques de 11 patients intoxiqués par du miel à celles de 15 patients ayant consommé une préparation de rhododendron^k (vin, décoction de feuilles ou, directement, fleurs) [72].

2.3 Principaux cas d'intoxications publiés depuis 2011

2.3.1 Cas survenus ailleurs qu'en Turquie

À l'exception du Népal, le point commun à tous les cas signalés en Europe, en Amérique du Nord, à Hong Kong ou à Singapour est d'être le fait de miels provenant (achat, cadeau, etc.) de Turquie ou des régions himalayennes.

En **France**. Présenté au congrès de la STC (Société de toxicologie clinique) en 2020 [73] et, avec des données analytiques, dans une lettre publiée la même année [74], le cas d'une femme de 32 ans intoxiquée par un « miel sauvage des montagnes » rapporté d'un voyage au Népal semble être le seul rapporté dans notre pays pour la période concernée (nausées, vomissements, bouffées de chaleur, paresthésies buccale, PA 80/40 mm Hg, 30 bpm).

En **Allemagne**, la présence d'une importante communauté turque explique que les cas y soient moins exceptionnels : en 2014 un citoyen turc a perdu connaissance au volant de sa voiture, sa fréquence cardiaque était de 30 bpm et sa PA initialement non mesurable ; l'ÉCG a révélé un bloc AV du 3^e degré. L'analyse pollinique a montré l'origine pontique du miel, lequel contenait (LC-MS/MS) 90 mg/kg de GTX-I et 420 mg/kg de substances du même type [75]. Les détails de l'analyse et de l'estimation semi-quantitative des grayanoïdes (GTX-III et autres isoformes) ont été publiés l'année suivante, ainsi que celle de la quantité (estimée) ingérée par la victime : *ca* 25 g de miel, soit 8,9 mg de toxine [*These et al., 2015*]. Un autre cas a été publié la même année [76] et, en 2017, un empoisonnement similaire a fait suspecter un syndrome coronarien aigu (sus-décalage ST dans les dérivations inférieures) chez une femme de 46 ans [77]. Plus récemment (2022), trois cas ont été publiés, celui d'un homme de 49 ans ayant fait une syncope [78] et celui d'un père et de son fils pris de faiblesse après le petit déjeuner (lait additionné d'un miel rapporté de Turquie, acheté hors des circuits commerciaux) [79].

Aux **États-Unis d'Amérique**, c'est un miel turc reçu en cadeau qui a provoqué une perte de conscience prolongée chez un homme de 61 ans 2022 [80].

Au **Népal**, les cas ne sont pas rares, les miels locaux étant souvent riches en GTX : intoxication dans le centre du pays par un miel fait maison en 2015 [81] ; deux cas, publiés en 2017, consécutifs à l'utilisation de miel à des fins thérapeutiques (dépression et troubles gastriques) dans l'est du

^j L'analyse économique de ces 246 cas a fait l'objet d'une autre communication, par les mêmes auteurs, au cours du même congrès (PO-059), p. S24.

^k *R. brachycarpum* D.Don ex. G.Don, *R. mucronulatum*, Turcz., *R. schlippenbachii* Maxim. Sur ces espèces et la teneur en GTX des compléments et vins vendus en Corée, voir : Hwang T, Noh E, Jeong JH, Park SK, Shin D, Kang H. Determination of grayanotoxins from *Rhododendron brachycarpum* in dietary supplements and homemade wine by liquid chromatography-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 2018;66(8):1935-1940. [PubMed](#)

pays [82] ; deux cas enregistrés à **Katmandou**, l'un en 2018 caractérisé par des hallucinations visuelles et des troubles de la démarche [83], l'autre en 2019 [84]. Le dernier cas signalé dans ce pays, semble être celui, publié en 2022, d'une femme de 55 ans sous **losartan** [85].

Les deux cas publiés en 2016 à **Singapour** concernaient en fait deux hommes népalais et un miel « sauvage » provenant du Népal et considéré comme complément santé (un bloc du 2^e degré de type Mobitz 1 et une bradycardie jonctionnelle) ; l'analyse du miel a révélé la présence de GTX-II, III et XVIII [86].

Dans ce qui semble être le 1^{er} cas de ce type enregistré à **Hong Kong** la victime avait consommé du miel rapporté par un ami d'une région himalayenne. Symptômes et ÉCG ont conduit à un diagnostic initial d'infarctus myocardique [87].

2.3.2 Cas survenus en Turquie

Publiés en anglais

De nombreux cas font l'objet d'un rapport clinique que ce soit dans des périodiques internationaux, dans des journaux scientifiques turcs ou sous la forme de communications en congrès et de lettres à l'éditeur. Les publications mettent généralement en avant un profil de victime inattendu — femme enceinte [88], nourrisson de 5 mois [89] — ou une observation clinique particulière, telle qu'une hypothermie marquée [90] ou, c'est presque toujours le cas, un trouble du rythme cardiaque.

Si la bradycardie sinusale ne retient guère l'attention [91] — quasi constante elle répond bien à l'atropine et ne nécessite pas toujours une hospitalisation [92] — les auteurs soulignent plutôt décalages et élévation du segment ST sur l'ÉCG [93], éventuellement avec bloc de branche gauche [94] ou simulant un SCA (syndrome coronarien aigu [infarctus]) [95, 96, 97]. Coronarographie et dosage de troponines, quand ils sont pratiqués, démentent la suspicion de diagnostic de SCA ; dans un cas de sténose coronaire, un stent a été implanté [98]. En 2016, un **syndrome de Kounis** — un syndrome coronarien aigu causé par un allergène — a été décrit chez un patient [99]. Ont également été publiés : une prolongation extrême de l'intervalle QT [100] ; divers cas de **fibrillation auriculaire** [101], à réponse ventriculaire lente [102, 103] ou avec bloc AV gauche intermittent [104] ; plusieurs cas de bloc atrioventriculaire complet [105, 106], évoluant vers un **bloc du 2^e degré 2:1** puis un tracé de type **Wolf Parkinson White** [107], ou accompagné d'une bradycardie ne réagissant pas à l'atropine et nécessitant la mise en place d'un stimulateur temporaire [108].

En 2014, un homme de 67 ans a présenté une faiblesse du côté droit avec signe de **Babinski** positif et un état général altéré (**Glasgow** = 9 [E2, M5, V2]), faisant penser à un AVC transitoire [109]. Vertiges, vision double, désorientation, faiblesse sporadique du bras droit sans anomalie de la motricité et des réflexes ostéo-tendineux ont également été observés chez une femme de 66 ans : l'IRM n'a pas révélé de signe d'ischémie cérébrale [110].

De rares cas d'atteinte hépatique ont été rapportés : hépatite [111], encéphalopathie hépatique [112] (dans ce dernier cas, la victime avait des antécédents de cirrhose liée à une hépatite B).

Publiés en turc

Les cas rapportés concernent presque toujours des hommes ayant sciemment consommé du miel fou : homme de 40 ans à l'état de conscience altéré (**Glasgow** 9) en 2011 [113] ; homme de 79 ans (PA : 50/30 mm Hg) en 2012 [114] ; 8 hommes de 21 à 72 ans en 2013 [115, 116, 117] ;

homme de 64 ans en 2014 [118]. Seul l'homme de 21 ans avait, semble-t-il, consommé du miel provenant d'un producteur de la côte occidentale de la mer Noire à des fins nutritionnelles [119]. Deux autres cas purement accidentels ont été publiés en 2014 : une femme incommodée après avoir ingéré du curcuma dans un verre de lait édulcoré avec une cuillerée de miel et un homme pour avoir sucré son thé-menthe-citron habituel avec du miel provenant d'un nouveau lot [120]. En 2018, une étude rétrospective (2012-2015) a colligé 4 cas pédiatriques (âgés de 2 à 16 ans). Trois d'entre eux avait consommé le miel en sachant pertinemment que c'était du miel fou (quantités consommées rapportées au poids corporel : 0,6 – 0,7, 1,4 et 3 g/kg). La symptomatologie n'était pas différente de celle habituellement constatée chez l'adulte [121].

2.3.3 Communications, lettres, posters, etc.

Chronologiquement, on relève (survenus en Turquie sauf mention contraire) :

- une fibrillation atrioventriculaire chez un patient avec un syndrome de Wolf-Parkinson-White en 2011 [122] ;
- un cas de bloc AV complet [123] et trois cas inhabituels (pneumonie, œdème labial) [124] en 2012, tous confirmés par analyse des pollens ; la même année un cas survenu en **Allemagne**) provoqué par un miel rapporté d'un voyage en Turquie [125] ;
- en 2013, un cas pris en charge au **Népal** [126], un autre présentait des modifications du segment ST dans certaines dérivations [127] ;
- une **hémiparésie** gauche avec lésions ischémiques à l'IRM peut-être en relation avec la coconsommation de miel en 2014 [128] ;
- un tableau clinique d'infarctus myocardique (traité initialement comme tel) mais avec une coronarographie normale en 2015 [129] ;
- une série de 5 cas pris en charge au **Népal** en 2017, dont un tableau de SCA, démenti par les tests sur tapis roulant [130] ;
- l'intoxication, aux **États-Unis d'Amérique**, d'un couple par du thé sucré avec un miel d'origine népalaise en 2021 [131].

2.4. Données quantitatives

Ces données sont rares. Dans la quasi-totalité des cas, origine, composition et quantité de miel ingérée demeurent inconnues. La teneur en GTX des miels — rarement évaluée — dépend de nombreux facteurs (espèce de rhododendron, zone géographique, année et saison de récolte, conditions météorologiques, etc.).

2.4.1 Miels turcs

En 2015, Sahin *et al.* ont déterminé que la teneur en GTX-III de miels — leur caractère uniflore a été confirmé par une étude palynologique — provenant de 10 lieux différents des bords de la mer Noire variait de 0,7 à 68,7 mg/kg (3 échantillons supérieurs à 10 mg/kg) [132]. Un an auparavant, Silici *et al.* avaient, pour 6 échantillons de miel uniflore (> 45 % de pollen de rhododendron), trouvé une teneur moyenne de 6,2 mg/kg de GTX-III (2,1 mg/kg – 13,4 mg/kg) [133]. La même année (2014), l'analyse LC-MS/MS après extraction/purification (SPE) de 178 échantillons provenant de 7 lieux de la région occidentale de la mer Noire a établi que ceux-ci renfermaient, en moyenne, $20,4 \pm 1,7$ mg/kg de GTX-I et $8,2 \pm 1,9$ mg/kg de GTX-III (moyenne sur 3 ans [2010-2012], variations saisonnières notables). Ces teneurs n'ont pas évolué significativement au cours du stockage [134].

Un dosage des toxines sans concentration préalable (SPE) est également possible : analysés par cette méthode, 6 des 10 miels provenant de quatre provinces de la région de la mer Noire (ouest, centre, est) contenaient de 16,5 à 39,3 mg/kg de GTX-I et de 2,8 à 35,1 mg/kg de GTX-III (5 miels à l'ouest [Düzce], 1 au centre [Sinop]) [135]. Dans la région de Düzce, 53 des 82 échantillons de miels de printemps vendus localement comme miel fou analysés (LC-MS/MS) en 2017 ont été testés positifs aux GTX : ils contenaient entre 0,9 et 66,5 ng/mL (GTX-III) ; une douzaine en contenaient plus de 25 ng/mL, 5 plus de 50 ng/mL [136]. Dans le cas observé en France (voir § 2.3.1 ci-dessus), le miel (d'origine népalaise) contenait 25,8 mg/kg de GTX-I (GTX-III non déterminée) [Nassibou *et al.*, 2020].

Une équipe turco-coréenne a établi, sur une série de 25 personnes victimes d'une intoxication au miel fou, qu'il ne pouvait pas être dégagé de relation statistiquement significative entre le statut clinique (pression artérielle et rythme cardiaque) et la quantité de toxines présentes dans les fluides corporels¹ : taux sanguin moyen en GTX-I et -III de 4,82 et 6,56 ng/mL ; les miels consommés contenaient respectivement (en moyenne) 8,73 mg/kg (0,17-20,2) et 27,6 mg/kg (0-75,5) de GTX-I et -III [137, 138]. Peu avant, une équipe coréenne, étudiant le cas de 6 patients ayant consommé une liqueur traditionnelle coréenne (*Doo-Gyon Ju*, ou « liqueur de *Rhododendron* ») avait pour sa part estimé les concentrations sanguines en GTX-I et GTX-III nécessaires pour induire une pression artérielle < 90/60 mm Hg : respectivement de 2,52 à 4,55 ng/mL et de 17,83 à 27,3 ng/mL [139]. La concentration sérique en GTX-I dans le cas étudié en France était de 2,6 ng/mL [Nassibou *et al.*, 2020].

2.4.2 Miels népalais

L'analyse par LC-MS/MS de 60 miels d'origine népalaise saisis en Corée — l'importation de miel fou y est interdite depuis 2005 — a montré que 33 d'entre eux contenaient des grayanotoxines en quantités très variables : GTX-1 de 0,75 à *ca* 65 mg/kg (*m* = 25 mg/kg) ; GTX-3, de 0,25 à *ca* 64 mg/kg (*m* = 17 mg/kg). Les teneurs en GTX- I et III ne sont pas corrélées entre elles [140].

3. Intoxications par le miel d'*Agarista salicifolia* G. Don

Aucun cas ne semble avoir fait l'objet d'une publication depuis 2009, année où un miel en rayon issu du nectar des fleurs du bois de rempart a été suspecté — il n'a pas été biologiquement analysé et ne contenait pas de pollen d'*Agarista* — dans l'intoxication d'une famille de 6 personnes : après avoir consommé *ca* 15 ou 30 g de ce miel, 5 d'entre elles ont été rapidement (15 minutes) symptomatiques, 4 hospitalisées (dont une en réanimation ; 28 bpm ; PA imprenable) ; 3 traitées (atropine). L'évolution a été favorable en 24 heures. Curieusement, 2 victimes ont présenté une mydriase réactive « paradoxale » [141].

La survenue de plusieurs toxi-infections alimentaires par ce miel en gaufres (*i.e.* du miel contenu dans ses alvéoles en cire d'origine) pendant la période de floraison du bois de rempart a conduit le préfet de La Réunion à prendre, en 2013, un arrêté interdisant la vente de ce miel entre le 1^{er} novembre et le 31 mars [Arrêté 2013-1977 du 22/10/2013].

¹ Une équipe turque a déterminé, (en 2017, partie expérimentale sommaire), une concentration sanguine moyenne (36 patients) de 7,88 ng/mL (de 0 à 30,5) en GTX (laquelle ? totales ?). Il n'a pas été constaté de relation statistiquement significative entre concentration et symptômes observés. Tekinsoy A, Yasli SO, Saritas A, Gunes H, Kaya E, Sönmez FT. Analysis of mad honey (grayanotoksin) cases admitted to Duzce university school of medicine emergency department. *Open J Emerg Med.* 2017;5:13-24

4. Références

- ¹ Ajibola A, Chamunorwa JP, Erlwanger KH. Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:61 (en ligne, 12 pages).
- ² Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD007094.
- ³ Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD005083.
- ⁴ Nowak A, Nowak I. Review of harmful chemical pollutants of environmental origin in honey and bee products. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;1-23. [PubMed](#).
- ⁵ Shapla UM, Solayman M, Alam N, Khalil MI, Gan SH. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) levels in honey and other food products: effects on bees and human health. *Chem Cent J*. 2018;12(1):35 (en ligne, 18 pages).
- ⁶ Islam MN, Khalil MI, Islam MA, Gan SH. Toxic compounds in honey. *J Appl Toxicol*. 2014;34(7):733-742. [PubMed](#).
- ⁷ Yan S, Wang K, Al Naggar Y, Vander Heyden Y, Zhao L, Wu L, *et al*. Natural plant toxins in honey: An ignored threat to human health. *J Hazard Mater*. 2022;424(Pt D):127682 (en ligne, 16 pages). [PubMed](#).
- ⁸ Schramm S, Köhler N, Rozhon W. Pyrrolizidine alkaloids: Biosynthesis, biological activities and occurrence in crop plants. *Molecules*. 2019;24(3):498 (en ligne, 44 pages).
- ⁹ Dübecke A, Beckh G, Lüllmann C. Pyrrolizidine alkaloids in honey and bee pollen. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2011;28(3):348-358. [PubMed](#).
- ¹⁰ Brugnerotto P, Seraglio SKT, Schulz M, Gonzaga LV, Fett R, Costa AC. Pyrrolizidine alkaloids and beehive products: A review. *Food Chem*. 2021;342:128384 (en ligne, 18 pages).
- ¹¹ EFSA. CONTAM Panel. Knutsen HK *et al*. Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements. *EFSA Journal*. 2017;15(7):e04908 (en ligne, 34 pages).
- ¹² Larsen L, Joyce NI, Sansom CE, Cooney JM, Jensen DJ, Perry NB. Sweet poisons: honeys contaminated with glycosides of the neurotoxin tutin. *J Nat Prod*. 2015;78(6):1363-1369. [PubMed](#).
- ¹³ Watkins OC, Joyce NI, Gould N, Perry NB. Glycosides of the neurotoxin tutin in toxic honeys are from *Coriaria arborea* phloem sap, not insect metabolism. *J Nat Prod*. 2018;81(4):1116-1120. [PubMed](#).
- ¹⁴ Belcher SF, Morton TR. Tutu toxicity: three case reports of *Coriaria arborea* ingestion, review of literature and recommendations for management. *N Z Med J*. 2013;126(1370):103-109. [PubMed](#).
- ¹⁵ Beasley M, Hood D, Anderson P, Reeve J, Slaughter RJ. Poisoning due to tutin in honey—a report of an outbreak in New Zealand. *N Z Med J*. 2018;131(1473):59-71. [PubMed](#).
- ¹⁶ Han QT, Yang WQ, Zang C, Zhou L, Zhang CJ, Bao X, *et al*. The toxic natural product tutin causes epileptic seizures in mice by activating calcineurin. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):101 (en ligne, 10 pages).
- ¹⁷ Zhang Q, Chen X, Chen S, Liu Z, Wan R, Li J. Fatal honey poisoning caused by *Tripterygium wilfordii* Hook F in Southwest China: A case series. *Wilderness Environ Med*. 2016;27(2):271-273. [PubMed](#).
- ¹⁸ Zhang Q, Chen X, Chen S, Ye Y, Luo J, Li J, *et al*. Fatal honey poisoning in Southwest China : a case series of 31 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2017;48(1):189-196.
- ¹⁹ Wu H, Luo H, Huang F, Zhou X, Huang X, Chen J. The study of the constituents and source of toxicants in poisonous honey. *Anal Biochem*. 2019;569:10-15. [PubMed](#).
- ²⁰ Yang S, Liu Y, Sun F, Zhang J, Jin Y, Li Y, Zhou J, *et al*. Gelsedine-type alkaloids: Discovery of natural neurotoxins presented in toxic honey. *J Hazard Mater*. 2020;381:120999 (en ligne, 6 pages). [PubMed](#).
- ²¹ Li Y, Liu YB, Yu SS. Grayanoids from the Ericaceae family: structures, biological activities and mechanism of action, *Phytochemistry*. 2013;12:305-325. [SpringerLink](#).
- ²² Li CH, Zhang JY, Zhang XY, Li SH, Gao JM. An overview of grayanane diterpenoids and their biological activities from the Ericaceae family in the last seven years. *Eur J Med Chem*. 2019;166:400-416. [PubMed](#).
- ²³ Qiang Y, Zhou B, Gao K. Chemical constituents of plants from the genus *Rhododendron*. *Chem Biodivers*. 2011;8(5):792-815. [PubMed](#).
- ²⁴ Popescu R, Kopp B. The genus *Rhododendron* : an ethnopharmacological and toxicological review. *J Ethnopharmacol*. 2013;147(1):42-62. [PubMed](#).
- ²⁵ Liang Q, Hu JX, Zhang XM, Xu WH. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and quality control of *Rhododendron dauricum* L. leaves: A comprehensive review. *J Ethnopharmacol*. 2023;305:116085 (en ligne, 13 pages). [PubMed](#).
- ²⁶ Shi Y, Zhou M, Zhang Y, Fu Y, Li J, Yang X. Poisonous delicacy: Market-oriented surveys of the consumption of *Rhododendron* flowers in Yunnan, China. *J Ethnopharmacol*. 2021;265:113320 (en ligne, 10 pages). [PubMed](#).

- ²⁷ Jiang L, Zhanxiong L, Fengcai Y, Fuli L, Xiaoling S. Third-degree atrioventricular block caused by intoxication with rhododendron leaves. [Ann Noninvasive Electrocardiol](#). 2023;28(2):e13012 (en ligne, 4 pages).
- ²⁸ Jin YH, Lee DH, Jo SO, Yoon JC, Jeong TO, Lee JB. Clinical events in grayanotoxin poisoning: A single center experience. [J Emerg Med](#). 2020;59:766-767. [AAEM](#).
- ²⁹ Koda R, Honma M, Suzuki K, Kasai A, Takeda T, Narita I, *et al*. Hypotension and bradycardia caused by the inadvertent ingestion of *Rhododendron japonicum*. [Intern Med](#). 2016;55(7):839-842.
- ³⁰ Baral S, Baral BK, Sharma P, Shrestha SL. Dried rhododendron flower ingestion presenting with bradycardia and hypotension: a case report. [J Med Case Rep](#). 2022;16(1):189 (en ligne, 4 pages).
- ³¹ Ng WY, Hung LY, Lam YH, Chan SS, Pang KS, Chong YK, *et al*. Poisoning by toxic plants in Hong Kong: a 15-year review. [Hong Kong Med J](#). 2019;25(2):102-112.
- ³² Vargas Júnior S, Marcolongo C, Halinski-Silveira D, Grecco F, Raffi M, Schild A, *et al*. *Rhododendron simsii* poisoning in goats in Southern Brazil. [Ciência Rural](#). 2014;44(7):1249-1252.
- ³³ Anonyme. Adverse weather triggers cases of rhododendron poisoning in sheep. [Vet Rec](#). 2018;182(16):453-456. [BVA](#)
- ³⁴ Gaillard Y, Berthezene J-M, Loire C, Romeuf L, Flament E. The crime was so perfect ! So, why not another time ? [Toxicol Anal Clin](#). 2022;34(3):S61 (59th meeting of TIAFT - 30th meeting of SFTA, n° O71).
- ³⁵ Martinet O, Pommier P, Sclossmacher P, Develay A, de Haro L. Intoxication par bois de gale (*Agauria salicifolia*). [Presse Med](#). 2005;34(11):797-798. Mis [en ligne](#) par L. de Haro.
- ³⁶ Li CH, Yan XT, Zhang AL, Gao JM. Structural diversity and biological activity of the genus *Pieris* terpenoids. [J Agric Food Chem](#). 2017;65(46):9934-9949. [PubMed](#).
- ³⁷ Zheng G, Jin P, Huang L, Zhang Q, Meng L, Yao G. Structurally diverse diterpenoids from *Pieris japonica* as potent analgesics. [Bioorg Chem](#). 2020;99:103794 (en ligne, 11 pages). [PubMed](#).
- ³⁸ Aleguas A, Vitale C, Sheroff A, Burns-Ewald M. Grayanotoxin poisoning from *Pieris japonica*. [Clin Toxicol \(Phila\)](#). 2008;46(5):410 ([EAPCCT Abstracts](#), n° 265).
- ³⁹ Jahne CA, Bayer M, Sangalli B. Pretty flower, ugly consequences : ingestion of *Pieris japonica* by a two-year old female. [Clin Toxicol \(Phila\)](#). 2013;51(7):646 ([NACCT Abstracts](#), n° 158).
- ⁴⁰ Masom CP, Kane KE, Katz KD. A 2-year-old girl with bradycardia and lethargy: is Perseus to the rescue ? [Pediatr Emerg Care](#). 2018;34(3):e60-e63. [Wolters Kluwer](#).
- ⁴¹ Setareh-Shenas S, Kaplin S, Bania TC, Kornberg R. A rare case of mad honey disease: A reversible cause of complete heart block. [JACC Case Rep](#). 2019;1(4):579-582.
- ⁴² Bischoff K, Smith MC, Stump S. Treatment of *Pieris* ingestion in goats with intravenous lipid emulsion. [J Med Toxicol](#). 2014;10(4):411-414.
- ⁴³ Pischon H, Petrick A, Müller M, Köster N, Pietsch J, Mundhenk L. Grayanotoxin I intoxication in pet pigs. [Vet Pathol](#). 2018;55(6):896-899. [Suppl. Material](#).
- ⁴⁴ Manhart IO, DeClementi C, Guenther CL. Mountain laurel toxicosis in a dog. [J Vet Emerg Crit Care \(San Antonio\)](#). 2013;23(1):77-81. [PubMed](#).
- ⁴⁵ Wu ZY, Li HZ, Wang WG, Li HM, Chen R, Li RT, *et al*. Lyonin A, a new 9,10-secograyanotoxin from *Lyonia ovalifolia*. [Chem Biodivers](#). 2011;8(6):1182-1187. [PubMed](#).
- ⁴⁶ Sharma NK, Bhattarai M, Shah S, Gyawali P, Baral K, Banstola H. *Lyonia ovalifolia* (Angeri) poisoning: A case report. [Clin Case Rep](#). 2022 ;10(7):e6128 (en ligne, 3 pages).
- ⁴⁷ Lechtenberg M, Dierks F, Sendker J, Louis A, Schepker H, Hensel A. Extracts from *Rhododendron ferrugineum* do not exhibit grayanotoxin I: an analytical survey on grayanotoxin I within the genus *Rhododendron*. [Planta Med](#). 2014;80(15):1321-1328.
- ⁴⁸ Lucatello L, Piana L, Fasolato L, Capolongo F. A multivariate statistical approach to identify the factors influencing the grayanotoxin content of Italian *Rhododendron* honey. [Food Control](#). 2022;136:108881 (en ligne, 9 pages). [ScienceDirect](#).
- ⁴⁹ These A, Bodi D, Uecker S, Reimers K, Ronczka S, Preiss-Weigert A, Lahrssen-Wiederholt M. A case of human poisoning by grayanotoxins following honey ingestion: elucidation of the toxin profile by mass spectrometry. [Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess](#). 2015;32(10):1674-1684. [PubMed](#).
- ⁵⁰ Gunduz A, Turedi S, Oksuz H. The honey, the poison, the weapon. [Wilderness Environ Med](#). 2011;22(2):182-184. [PubMed](#).
- ⁵¹ Harisis HV, Mavrofridis G. "Mad honey" in medicine. From antiquity to the present day. [Arch Hell Med](#). 2013;30(6):730-733.
- ⁵² Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. [Clin Toxicol \(Phila\)](#). 2008;46(5):437-442. Mis [en ligne](#) par A. Gunduz.
- ⁵³ Jansen SA, Kleerekooper I, Hofman ZL, Kappen IF, Stary-Weinzinger A, van der Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. [Cardiovasc Toxicol](#). 2012;12(3):208-215.
- ⁵⁴ Ullah S, Khan SU, Saleh TA, Fahad S. Mad honey: uses, intoxicating/poisoning effects, diagnosis, and treatment. [RSC Adv](#). 2018;8(33):18635-18646.

- ⁵⁵ Erenler AK. Cardiac effects of mad honey poisoning and its management in emergency department: A review from Turkey. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(1):1-4. [PubMed](#).
- ⁵⁶ Gami R, Dhakai P. Mad honey poisoning: A review. *J Clin Toxicol*. 2017;7(1):1000336 ([en ligne](#), 5 pages).
- ⁵⁷ EFSA CONTAM Panel. Schrenk D, *et al*. Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of grayanotoxins in certain honey. *EFSA Journal*. 2023;21(3):7866, 120 pages.
- ⁵⁸ Silici S, Atayoglu AT. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases. *Food Chem Toxicol*. 2015;86:282-290. [PubMed](#).
- ⁵⁹ Demir H, Denizbasi A, Onur O. Mad honey intoxication: a case series of 21 patients. *ISRN Toxicol*. 2011:526426 ([en ligne](#), 3 pages).
- ⁶⁰ Demir Akca AS, Kahveci FO. An indispensable toxin known for 2500 years: victims of mad honey. *Turk J Med Sci*. 2012;42: (8):1499-1504.
- ⁶¹ Yaylaci S, Kocayigit I, Aydin E, Osken A, Genc AB, Cakar MA, *et al*. Clinical and laboratory findings in mad honey poisoning: a single center experience. *Niger J Clin Pract*. 2014;17(5):589-593.
- ⁶² Piskin O, Arslan Yurtlu D, Gulhan Aydin B, Gursoy YC, Hanci V. Clinical features and laboratory findings in mad honey intoxication: a retrospective study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2017;51(2):125-132.
- ⁶³ Gunduz A, Kalkan A, Turedi S, Durmus I, Turkmen S, Ayaz FA, *et al*. Pseudocholinesterase levels are not decreased in grayanotoxin (mad honey) poisoning in most patients. *J Emerg Med*. 2012;43(6):1008-1013. [PubMed](#).
- ⁶⁴ Uzun H, Narci H, Tayfur I, Karabulut KU, Karcioğlu O. Mad honey intoxication: what is wrong with the blood glucose? a study on 46 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(20):2728-2731.
- ⁶⁵ Yaylaci S, Ayyıldız O, Aydın E, Osken A, Karahalil F, Varım C, *et al*. Is there a difference in mad honey poisoning between geriatric and non-geriatric patient groups? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(23):4647-46553.
- ⁶⁶ Sumerkan MC, Kalender E, Korkut S, Simsek EE, Keskin K, Gurdal A, *et al*. Clinical presentation, electrocardiographic findings, and factors related to the hospitalization in mad-honey intoxication. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022;56(3):365-374.
- ⁶⁷ Gunduz A, Meriçç ES, Baydin A, Topbaş M, Uzun H, Türedi S, *et al*. Does mad honey poisoning require hospital admission? *Am J Emerg Med*. 2009;27(4):424-427. [PubMed](#).
- ⁶⁸ Ösken A, Aydın E, Özcan KS, Yaylaci S. Evaluation of electrocardiographic parameters and the presence of interatrial block in patients with mad honey intoxication. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(9):772-780. [PubMed](#).
- ⁶⁹ Eroğlu SE, Urgan O, Onur OE, Denizbaşı A, Akoğlu H. Grayanotoxin (mad honey) - ongoing consumption after poisoning. *Balkan Med J*. 2013;30(3):293-295.
- ⁷⁰ Sumerkan MC, Simsek EE, Mayda AS, Agirbasli MA. Epidemiological evaluation of mad-honey intoxication. *Int J Cardiol*. 2013;163(Suppl.1):S32-S33 (PO-081). 9th International Congress Update Cardiology & Cardiovascular Surgery. [ScienceDirect](#).
- ⁷¹ Sohn CH, Seo DW, Ryoo SM, Lee JH, Kim WY, Lim KS, *et al*. Clinical characteristics and outcomes of patients with grayanotoxin poisoning after the ingestion of mad honey from Nepal. *Intern Emerg Med*. 2014;9(2):207-211. [PubMed](#).
- ⁷² Lee DH, Jin YH, Yoon JC, Lee JB, Jeong TO, Kim SE, *et al*. Clinico-toxicological characteristics of grayanotoxin poisoning according to toxin source: a single center experience. *J Korean Soc Emerg Med*. 2021;32(3):257-262.
- ⁷³ Labadie M, Frete C, Braganca C, Dondia D, Castaing N, Gaulier JM. Le miel est-il un aliment toxique ? À propos d'un cas. *Toxicol Anal Clin*. 2021;33(1):24.
- ⁷⁴ Nassibou S, Paradis C, Frété F, Allorge D, Gaulier JM, Labadie M. Mad honey of Nepalese origin-related grayanotoxin intoxication. *Toxicon*. 2020;184:202-203. [PubMed](#).
- ⁷⁵ Uecker S, These A, Ohe K, Grothe S. Polytrauma oder Honigwirkung? Bradykardie und Verkehrs unfall nach Genuss von türkischem Wildhonig. *Anästh Intensivmed*. 2014;55:444-447.
- ⁷⁶ Engel P, Blank R, Nalenz C. Türkischer Patient mit Synkope und vegetativer Begleitsymptomatik bei Bradykardie nach Genuss von pontischem Honig. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014;109(6):437-439. [PubMed](#).
- ⁷⁷ Broscaru L, Dobre C, Rösick F, Halilovic A, Gulba D. Mad honey disease. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018;5(1):000742 ([en ligne](#), 3 pages).
- ⁷⁸ Grauthoff S, Gottschling T, These A, Möller D, Nölker G. A taste of honey. Ungewöhnliche Ursache einer Synkope bei funktionalem Ersatzrhythmus. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2022;33(3):334-337. [PubMed](#).
- ⁷⁹ Napp R, Schewe JC, Diepenseifen CJ. Bradykardie durch Intoxikation mit türkischem Honig. Die Relevanz der gründlichen Anamnese im Notfalleinsatz. *Notfall & Rettungsmed*. 2022: [en ligne](#), 31 mai, 4 pages (mis [en ligne](#) par CJ Diepenseifen).
- ⁸⁰ DiSalvo P, Khorolsky C, Filigenzi M, Poppenga R, Hoffman RS. Confirmed grayanotoxin poisoning with bradycardia from a gift of imported honey. *J Emerg Med*. 2022;63(2):e45-e48. [PubMed](#).
- ⁸¹ Shrestha B, Paudel P. A case report on mad (wild) honey intoxication, *J Chitwan Med College*, 2015;5:40-41.
- ⁸² Shah B, Ojha I, Pandey K, Dahai P, Dahai K. Bradycardia and hypotension after consumption of wild honey : Case reports of two patients from the eastern Nepal. *J Nutr Food Sci*. 2017;7(5):100626 ([en ligne](#), 2 pages).

- ⁸³ Shrestha TM, Nepal G, Shing YK, Shrestha L. Cardiovascular, psychiatric, and neurological phenomena seen in mad honey disease: A clinical case report. *Clin Case Rep*. 2018;6(12):2355-2357.
- ⁸⁴ Shilpakar O, Rajbhandari B, Karki B. Wild honey poisoning: a case report. *Nepal Med J*. 2019;2:86-88. Mis en ligne par O. Shilpakar.
- ⁸⁵ Paudel AK, Pokhrel A, Gaire S, Paudel AH, Poudel S, Paudel S, *et al*. Wild honey poisoning: A case report from western Nepal. *Clin Case Rep*. 2022;10(3):e05527 (en ligne, 4 pages).
- ⁸⁶ Lim MY, Phua DH, Ooi CK. Heart stopping honey-not just Turkish honey. *Am J Emerg Med*. 2016;34(9):1915.e1-3. [PubMed](#).
- ⁸⁷ Chen SP, Lam YH, Ng VC, Lau FL, Sze YC, Chan WT, Mak TW. Mad honey poisoning mimicking acute myocardial infarction. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):354-356.
- ⁸⁸ Işık H, Şahbaz A, Aktop Z, Erol A, Aynoğlu Ö. Successful management of mad honey intoxication in a pregnant woman. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):60-61. Mis en ligne par H. Isik.
- ⁸⁹ Bilir O, Ersunan G, Yavaş O, Kalkan A. Mad honey-related intoxication in an infant: A case report. *J Emerg Med Case Rep*. 2016;7:80-81.
- ⁹⁰ Aygun A, Vuran HS, Aksut N, Karaca Y, Gunduz A, Turedi S. Mad honey poisoning-related hypothermia: A case series. *J Emerg Med*. 2016;50(1):51-54. [PubMed](#).
- ⁹¹ Sahin Kavaklı H, Altintas ND. A rare cause of severe bradycardia and hypotension: mad honey poisoning. *Acta Clin Belg*. 2011;66(2):152. [PubMed](#).
- ⁹² Ocak M, Şimşek Yurt N. Is emergency room observation sufficient for mad honey poisoning ? A case report. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;23(1):174-179.
- ⁹³ Alemdar R, Aslantaş Y, Çağlar O, Çeler A, Ekinözü I, Özhan, H. An unusual case of mad honey poisoning presented to the emergency clinic with ST-wave elevation. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2013;5(3):48-50.
- ⁹⁴ Sayin MR, Karabag T, Dogan SM, Akpınar I, Aydın M. Transient ST segment elevation and left bundle branch block caused by mad-honey poisoning. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(7-8):278-281. [PubMed](#).
- ⁹⁵ Ocak T, Duran A, Başturk M, Sahin I. Mad honey poisoning presenting with ventricular tachycardia and acute myocardial infarction: A case report. *Hong Kong J Emerg Med*. 2013; 20(5):299-301.
- ⁹⁶ Yarlioglus M, Akpek M, Ardıc I, Elcık D, Sahin O, Kaya MG. Mad-honey sexual activity and acute inferior myocardial infarctions in a married couple. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(5):577-580.
- ⁹⁷ Dur A, Sonmez E, Civelek C, Turkdogan KA, Vatankulu MA, Sogut O. Mad honey intoxication mimicking acute coronary syndrome. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(9):1078-1080.
- ⁹⁸ Sumerkan MC, Agirbasli M, Altundag E, Bulur S. Mad-honey intoxication confirmed by pollen analysis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(9):872-873. [PubMed](#).
- ⁹⁹ Alsancak Y, Ali S, Duran M, Polat M, Sivri S, Bilge M. A rare case of Kounis syndrome provoked by mad honey poisoning. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016;2:103-105. (En ligne, Creative Commons).
- ¹⁰⁰ Sayin MR, Dogan SM, Aydın M, Karabag T. Extreme QT interval prolongation caused by mad honey consumption. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):870.e17-19. [PubMed](#).
- ¹⁰¹ Kalkan A, Gökçe M, Memetoğlu ME. An unusual clinical state: atrial fibrillation due to mad-honey intoxication. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012;12(4):365-366.
- ¹⁰² Bayram NA, Keles T, Durmaz T, Dogan S, Bozkurt E. A rare cause of atrial fibrillation: mad honey intoxication. *J Emerg Med*. 2012;43(6):e389-391. [PubMed](#).
- ¹⁰³ Osken A, Yaylacı S, Aydın E, Kocayigit I, Cakar MA, Tamer A, *et al*. Slow ventricular response atrial fibrillation related to mad honey poisoning. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(3):245-247.
- ¹⁰⁴ Saritas A, Kandis H, Baltacı D, Erdem I. Paroxysmal atrial fibrillation and intermittent left bundle branch block: an unusual electrocardiographic presentation of mad honey poisoning. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(9):1651-1653.
- ¹⁰⁵ Oguzturk H, Ciftci O, Turtay MG, Yumrutepe S. Complete atrioventricular block caused by mad honey intoxication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1748-1750.
- ¹⁰⁶ Altun I, Akın F, Köse N, Beydilli H, Acar E. A rare cause of complete atrioventricular block and accelerate nodal rhythm ; mad honey poisoning. *Cagdas Tıp Dergisi*. 2014;4(Supp):CR41-43.
- ¹⁰⁷ Atici A, Emet S, Bilge AK, Adalet K. Unexpected effect of mad honey poisoning on accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(6):663-665. [PubMed](#).
- ¹⁰⁸ Islamoglu MS, Dokur M, Talibli K, Borku Uysal B, Ozdemir E. Mad honey poisoning case series presenting with ECG findings including atrioventricular complete block and symptomatic hypotension. *Cureus*. 2021;13(8):e17165 (en ligne, 5 pages).
- ¹⁰⁹ Bilir O, Ersunan G, Yavasi O, Kayayurt K, Bayra-Moglu A. Mad honey poisoning presenting as transient ischemic attack. *Turk J Geriatr* 2014;17:210-213.
- ¹¹⁰ Halaç G, Zengin Z, Sezer GM. Honey poisoning with stroke-like symptoms. *Türk Nöroloji Dergisi (Turk J Neurol)*. 2014;20:13-15.

- ¹¹¹ Sari Dogan F, Ozaydin V, Incealtin O, Guneyysel O, Demireller M. A case of acute hepatitis following mad honey ingestion. *Turk J Emerg Med*. 2016;15(4):185-186.
- ¹¹² Yakarısık M, Akkoz C, Ayvaz M, Dulger A. A new risk factor for hepatic encephalopathy: Ingestion of mad honey. *J Emerg Med Case Reports*. 2021;12(3):71-73.
- ¹¹³ Serdaroglu H, Cekmen N, Aciksoz S, Erdemli O. Deli bal Zehirlenmesi: Olgu sunumu. *Anestezi Dergisi*. 2011;19(1):53-55.
- ¹¹⁴ Alp A, Sappak S, Sezer SD, Colak C, Ozbakkaloglu M. A rare cause of syncope among geriatric patients: mad honey intoxication, Turkish J Geriatrics. 2012;15(1):115-117. Mis en ligne par A. Alp.
- ¹¹⁵ Sahin AS, Topal M, Ozturk NK, Karsh B. Olgu Sunumu : Deli Bal Zehirlenmesi. *CausaPedia*. 2013;2:233 (en ligne, 3 pages).
- ¹¹⁶ Aksoy F, Bas H, Özaydin M, Arslan A, Kapçı M. Deli Bal Zehirlenmesi; Olgu Sunumu. *SDÜ. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2013;20(4):155-157.
- ¹¹⁷ Atik D, Seliman B. Bradikardi Tespit Edilen Hastalarda Deli Bal Zehirlenmesinin Sorgulanması (Investigation of mad honey poisoning in patients with bradycardia detected). *Türkiye Acil Tıp Dergisi* (Tr J Emerg Med.). 2013;13(2):93-95.
- ¹¹⁸ Aksel G, Kavalci C, Kilicli E, Findik M, Kavalci G. Deli Bal Zehirlenmesi: Olgu Sunumu. *CausaPedia*. 2014;3:790 (en ligne, 4 pages).
- ¹¹⁹ Babayigit M, Tutal ZB, Gulec H, Kutuk S, Sahap M, Horasanli E. Deli Bal Zehirlenmesi: Olgu Sunumu. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2013;3(3):197-199.
- ¹²⁰ Kaldırım Ü, Balta S, Ardiç S, Demirkol S, Tavlasoglu M, Ünlü M. Severe bradycardia due to mad-honey intoxication in two patients. *Gulhane Med J*. 2014;56(4):248-250.
- ¹²¹ Temizkan RC, Ulgen-Temel E, Aribas N, Kocabay K. Deli Bal Alımı Sonrası Hastaneye Başvuran Çocuk Olgularının Değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2018;14(3):289-293.
- ¹²² Cakar MA, Can Y, Vatan MB, Demirtas S, Gunduz H, Akdemir R. Atrial fibrillation induced by mad honey intoxication in a patient with Wolf-Parkinson-White syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(5):438-439.
- ¹²³ Sumerkan MC, Kaya E, Bulur S, Guler G, Sozen SB, Guler E, *et al*. Complete atrioventricular block rhythm induced by mad-honey intoxication that have been confirmed by pollen analysis. *Int J Cardiol*. 2012;155(suppl.1):S196 (poster PP-297). *8th International congress of update in cardiology and cardiovascular surgery*.
- ¹²⁴ Sumerkan MC, Guler G, Guler E, Sozen SB, Kaya E, Agirbasli MA, *et al*. Unusual presentations of mad-honey intoxication. *Int J Cardiol*. 2012;155(suppl.1):S196-198 (poster PP-298). *8th International congress of update in cardiology and cardiovascular surgery*.
- ¹²⁵ Lennerz C, Jilek C, Semmler V, Deisenhofer I, Kolb C. Sinus arrest from mad honey disease. *Ann Intern Med*. 2012;157(10):755-756. Mis en ligne par C. Kolb.
- ¹²⁶ Kurdziel M, Sutherland T. Wild honey intoxication in the remote Himalaya. *Wilderness Environ Med*. 2013;24(4):473-474.
- ¹²⁷ Yaylacı S, Osken A, Kocayigit I, Aydın E, Cakar MA, Tamer A, *et al*. Electrocardiographic ST segment changes due to the mad honey intoxication. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(3):192-193.
- ¹²⁸ Bulut A, Cabalar M, Cagirci S, Senadim S, Yayla V. An unusual cause of stroke : Mad honey poisoning. *Int J Stroke*. 2014;9(S3):312-313 (poster WSC-0309) *SAGE journals*.
- ¹²⁹ Karabag T, Sayın R, Yavuz N, Aktop Z. Type 2 myocardial infarction after ingestion of mad honey in a patient with normal coronary arteries. *Korean J Intern Med*. 2015;30(4):540-542.
- ¹³⁰ Rajbhandari S. Honey intoxication: A unique cause of sudden cardiac collapse. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16 Supp):S59, TCTAP A-107.
- ¹³¹ Millwee E, Minjaj F, Downs J, Leonard J. Tea for two : forget the mountain wild honey – suspected grayanotoxin poisoning in a Neppali couple. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;58(11):93-94/157 en ligne, *NACCT Abstracts*, n° 191).
- ¹³² Sahin H, Turumtay EA, Yildiz O and Kolayli S. Grayanotoxin-III detection and antioxidant activity of mad honey. *Int J Food Properties*. 2015;18:2665-2674.
- ¹³³ Silici S, Enis YM, Sahin H, Atayoglu AT, Ozkok D. Analysis of grayanotoxin in *Rhododendron* honey and effect on antioxidant parameters in rats. *J Ethnopharmacol*. 2014;156:155-161. *PubMed*.
- ¹³⁴ Kurtoglu AB, Yavuz R, Evrendilek GA. Characterisation and fate of grayanotoxins in mad honey produced from *Rhododendron ponticum* nectar. *Food Chem*. 2014;161:47-52. *PubMed*.
- ¹³⁵ Kaplan M, Olgun, EO, Karaoglu O. Determination of grayanotoxins in honey by liquid chromatography tandem mass spectrometry using dilute-and-shoot sample preparation approach. *J Agric Food Chem*. 2014;62(24):5485-5491. *PubMed*.
- ¹³⁶ Dönmez M, Kaya E. Separating mad honey from other honeys with grayanotoxin analysis in LC-MS/MS. *Int J Tradit Complement Med Res*. 2020;1(2):48-53.
- ¹³⁷ Aygun A, Gunduz A, Turedi S, Turkmen S, Karaca Y, Ayaz FA, *et al*. Examination using LC-MS/MS determination of grayanotoxin levels in blood, urine, and honey consumed by patients presenting to the emergency department with mad honey intoxication and relations with clinical data: a preliminary study. *Ann Saudi Med*. 2015;35(2):161-164.

- ¹³⁸ Aygun A, Sahin A, Karaca Y, Turkmen S, Turedi S, Ahn SY, *et al.* Grayanotoxin levels in blood, urine and honey and their association with clinical status in patients with mad honey intoxication. *Turk J Emerg Med.* 2018;18(1):29-33.
- ¹³⁹ Choi HL, Park KH, Park JS, Choi HY, Kim H, Kim SM. Relationship between blood toxin level and clinical features in patients with grayanotoxin poisoning - six clinical cases. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(9):991-995. [PubMed](#).
- ¹⁴⁰ Ahn SY, Kim S, Cho H. Determination of Grayanotoxin I and Grayanotoxin III in mad honey from Nepal using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Sci Technol.* 2022;35(2):82-91.
- ¹⁴¹ Weber M, Cadivel A, Chappel V, Abinaber F, Le Gallo A, Ragonneau S, *et al.* Intoxication collective par "miel fou" a l'île de la Réunion (océan Indien). *Bull Soc Pathol Exot.* 2009;102(1):7-8. Mis [en ligne](#) par E. d'Ortenzio.