



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

R E N N E S      B R E S T

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

### N°2 AVRIL MAI JUIN 2018

VOS NOTIFICATIONS AU CRPV .....	1
Réaction de phase aiguë prolongée à l'acide zolédronique .....	1
VOS QUESTIONS AU CRPV .....	4
Hypoglycémie sous bêtabloquant .....	4
INFORMATIONS ANSM : MELATONINE - POINT D'INFORMATION .....	5

#### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

#### Réaction de phase aiguë prolongée à l'acide zolédronique

Il nous a été rapporté le cas d'un patient de 69 ans ayant pour antécédents une chirurgie pour un cancer de la prostate, des lithiases rénales et une hypertension artérielle (HTA) traitée. Diagnostic d'ostéoporose fracturaire sévère (fracture vertébrale L1) justifiant l'introduction d'Aclasta®. Dans les 12 h suivant la 1<sup>ère</sup> perfusion, le patient présente de très fortes courbatures associées à des nausées et des spasmes digestifs (pas de céphalée, pas d'éruption cutanée). Le lendemain, apparition d'une fièvre et d'une tachycardie motivant un bilan éliminant une cause cardiaque. Le patient retourne à domicile. Devant la survenue de nausées, une échographie hépatique est réalisée en ville ne montrant pas d'anomalie. Le patient est hospitalisé pendant 3 jours, 24 jours après l'administration d'Aclasta®, devant la persistance des douleurs musculaires, de la persistance d'une protéine C réactive (CRP) élevée (100 mg/l) et de la fièvre qui a atteint son maximum 14 jours après la perfusion d'Aclasta®. A son entrée, pression artérielle à 150/90, fréquence cardiaque à 83 bpm. Patient apyrétique tout au long de l'hospitalisation. Examen neurologique sans particularité, pas de déficit sensitif ou moteur. Testing musculaire des membres inférieurs à 5/5. Réflexe ostéo-tendineux rotulien droit diminué mais présent, le reste des réflexes est sans particularité. Examen cardio-pulmonaire normal. Sur le plan abdominal : abdomen souple, dépressible et indolore. Pas d'organomégalie. Aires ganglionnaires libres. Pas d'éruption cutanée. Disparition quasi totale des douleurs (sous antalgiques de palier 1 et 2) hormis une discrète persistance au niveau des mollets la nuit. Sur le plan biologique : numération de formule sanguine (NFS), hémostase normales. Ionogramme, urée, créatinine normaux. Calcémie normale, 25 OH vitamine D à 35 ng/ml. Bilan hépatique : absence de cytolyse / créatine kinase (CK) à 37 UI/L normale. Bilan martial avec hyperferritinémie à 1178 µg/L coïncidant avec le contexte inflammatoire. Antigène spécifique de la prostate (PSA) inférieur à 4,5 µg/L. Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) : syndrome inflammatoire associé à une hypoalbuminémie. Bilan urinaire : absence de protéinurie sur échantillon. Sur le plan virologique, virus de l'hépatite B (VHB) négatif non vacciné, virus de l'hépatite C (VHC) négatif, VIH négatif. Hémocultures négatives. Anticorps antinucléaires (AAN) négatifs. La CRP passe à 50 puis à 30 mg/L le jour de la sortie. Une consultation de suivi est prévue un an plus tard afin de discuter des options thérapeutiques (une des propositions étant de réaliser une 2<sup>ème</sup> perfusion d'Aclasta® avec surveillance en milieu hospitalier).

Cette observation nous donne l'occasion de faire un point sur les réactions de phase aiguë aux bisphosphonates, et notamment sur la possibilité qu'elles puissent persister plusieurs semaines, le CRPV de Rennes ayant été sollicité à plusieurs reprises par des cliniciens s'étonnant de la persistance de la symptomatologie au-delà de 48-72 h après son apparition.

## RAPPELS SUR LES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse par blocage de l'activité des ostéoclastes. Ces molécules, existant sous forme orale et injectable, sont prescrites pour **traiter les pathologies osseuses malignes** (myélome multiple, hypercalcémie tumeur dépendante, métastases osseuses des cancers du sein, de la prostate, du poumon, ..) **et non malignes** (ostéoporose post ménopausique ou masculine, maladie de Paget, ..) **induisant une activité ostéoclastique excessive**.

Il existe **2 familles** de bisphosphonates, les azotés et les non azotés, qui diffèrent notamment par leur mécanisme d'action.

Les bisphosphonates **non azotés** s'incorporent, dans l'ostéoclaste, aux molécules d'ATP lors de leur formation, les rendant hydrolysables. Ceci est à l'origine d'un blocage des processus ATP-dépendants aboutissant à l'apoptose des ostéoclastes. Cette catégorie est représentée par l'acide clodronique, l'acide étidronique (qui n'est plus commercialisé en France) et l'acide tiludronique.

Les bisphosphonates **azotés (ou amino-bisphosphonates)** inhibent la farnésyl pyrophosphate synthétase (FPPS) qui est une enzyme clef de la voie du mévalonate. Le blocage de cette voie empêche la formation de 2 composants participant à la prénylation (c'est-à-dire la fixation d'une chaîne hydrophobe) sur une protéine de type GTPase essentielle à la fonction de l'ostéoclaste. Il en résulte une diminution de l'activité puis une apoptose des ostéoclastes. Cette catégorie de bisphosphonates est composée de l'acide alendronique, de l'acide ibandronique, de l'acide olpadronique (non commercialisé en France), de l'acide pamidronique, de l'acide risédronique et de **l'acide zolédronique**. Les amino-bisphosphonates ont une puissance relative supérieure aux dérivés non azotés (de 100 à 100 000 fois plus importante que l'acide étidronique, pris pour référence), **le plus puissant** étant l'acide zolédronique [1].

## REACTIONS DE PHASE AIGUE - DONNEES DES ESSAIS CLINIQUES

La fièvre et le syndrome inflammatoire font partie des effets indésirables (EI) bien connus des spécialités d'acide zolédronique (Zometa®, Aclasta® et génériques), ainsi que d'autres bisphosphonates. Ainsi, selon la monographie Vidal, les symptômes de ce type peuvent être regroupés sous le nom de « **réaction de phase aiguë** » qui peut inclure une constellation d'autres **symptômes** tels que **fatigue, frissons, malaises, myalgies, arthralgies, arthrite avec gonflement articulaire consécutif, douleurs osseuses, douleurs des extrémités, céphalées, nausées, vomissements, diarrhée**. L'ensemble de ces symptômes peut être présenté comme des symptômes pseudogrippaux ou post-dose. Selon la base de données Thériaque, d'après les données des études cliniques, pour l'Aclasta®, le **pourcentage global de patients qui ont présenté ce type d'EI** après l'administration était de **44,7 %**, 16,7 % et 10,2 % **après la première**, deuxième et troisième **perfusion** respectivement. L'**incidence individuelle** de ces EI après la première administration était : **fièvre (17,1 %)**, myalgies (7,8 %), syndrome pseudo-

grippal (frissons, (6,7 %), arthralgie (4,8 %) et céphalée (5,1 %)). **L'incidence de ces effets a diminué nettement avec les doses successives** annuelles d'Aclasta®. **La majorité de ces effets est survenue dans les 3 premiers jours suivant l'administration** de ce médicament, a été **d'intensité légère à modérée** et a **disparu dans les trois jours suivant** leur survenue.

## REACTIONS DE PHASE AIGUE - DONNEES DE LA LITTERATURE

### Bisphosphonates concernés

Les réactions de phase aiguë ont été décrites avec les **amino-bisphosphonates** (de par leur mécanisme d'action, voir infra) essentiellement lors d'une **administration IV** (acide zolédronique, acide ibandronique, acide pamidronique) [2]. Pour certains, l'acide zolédronique serait le bisphosphonate le plus impliqué dans la survenue des réactions de phase aiguë, car il est le plus puissant [3].

### Symptomatologie

Les symptômes identifiés comme faisant partie de la réaction de phase aiguë sont ceux décrits au cours des essais cliniques initiaux mais par la suite des **inflammations de l'œil** (conjonctivite, uvéite, ...) **ont été également intégrées au tableau**. Dans ce type de cas, le recours aux corticoïdes est habituellement nécessaire [4, 5].

### Durée des réactions de phase aiguë

Les études post-marketing sur les réactions de phase aiguë sous acide zolédronique rapportent une **durée moyenne de la fièvre de 2 jours** [4, 6]. Dans une **étude rétrospective** conduite chez 272 femmes ménopausées, les **symptômes** de la réaction de phase aiguë **se sont prolongés au-delà de 7 jours** chez 14,5 % des patientes après la première injection d'acide zolédronique [7]. L'**essentiel** des **cas cliniques** rapportés évoque des **délais de régression des troubles en 2-4 jours** [8-10]. On retrouve **cependant un cas** rapporté, publié en 2012, qui décrit la **persistance d'une fièvre à 38.5°C pendant plus de 20 jours** chez une patiente de 71 ans, suite à la première administration d'acide zolédronique [11].

### Mécanisme

Le mécanisme des réactions de phase aiguë sous amino-bisphosphonate n'est **pas complètement élucidé** ; l'hypothèse la plus fréquemment reprise est que ces effets indésirables sont **liés à une inhibition**, par ces molécules, **de la voie du mévalonate**, conduisant à l'**activation d'un sous-type de lymphocytes T** (lymphocytes T gamma-delta) et à la **libération de cytokines pro-inflammatoires** comme l'IL-6 et le TNF-alpha par les monocytes et les macrophages [6]. Les **raisons** de la **persistance des symptômes** pendant plusieurs jours dans de rares cas ne sont **pas décrites**.

### Utilisation de paracétamol et de statines

L'administration de **paracétamol** juste avant l'injection d'acide zolédronique et pendant les 24 à 72 heures suivantes (s'entendant jusqu'à disparition des symptômes) est **conseillée pour réduire l'incidence des**

**symptômes** liés à la réaction de phase aiguë [12-13]. Des **données expérimentales** ont suggéré qu'une **co-administration de statines** pourrait **inhiber l'activation des cellules T gamma-delta** par les bisphosphonates [14]. Cependant, cette hypothèse n'a pas été validée par les essais cliniques menés par la suite [15].

### **Poursuite du traitement**

Les revues sur les réactions de phase aiguë à l'acide zolédronique ou plus largement sur les données de sécurité des bisphosphonates s'accordent sur le fait que **ce type d'EI diminue en fréquence et en sévérité après la 1<sup>ère</sup> injection** (quelle que soit l'indication de l'acide zolédronique). La **poursuite du traitement** avec le bisphosphonate impliqué dans la réaction initiale semble donc **possible** [2, 12-14].

Les quelques cas cliniques évoquant la poursuite du traitement par bisphosphonates vont également dans le sens d'une diminution de la sévérité des symptômes au fur et à mesure des injections [10].

### **REACTIONS DE PHASE AIGUE - DONNEES DE LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, parmi les cas de **réactions de phase aiguë** se manifestant d'emblée par une fièvre sous **acide zolédronique** (toutes spécialités confondues), environ **15% rapportent des troubles ayant persisté plus de 5 à 7 jours après leur apparition** suite à la 1<sup>ère</sup> perfusion.

Ces cas concernent à 91% des femmes et à 95% l'Aclasta® (dans le reste des dossiers, le médicament suspect est le Zometa®).

Un peu plus de **52% des déclarations comportent un critère de gravité** (dont 73% d'hospitalisations ou de prolongations d'hospitalisation).

La notion de traitement préventif ou concomitant par du paracétamol est mentionnée dans 14% des dossiers.

En plus d'une fièvre, les symptômes rapportés peuvent associer : douleurs musculaires et/ou articulaires, éruption cutanée (macules, érythème ou prurit), nausées, vomissements, frissons, céphalées, douleurs thoraciques et/ou palpitations, asthénie, atteinte oculaire, ... et très exceptionnellement insuffisance rénale aiguë ou cytolysé hépatique.

Les premiers EI apparaissent à 53% dans les 12 premières heures post-perfusion, à 31% dans les 24h suivant l'administration et à 16% dans les 2-3 jours suivant la perfusion.

Dans ces observations, **43% sont d'évolution favorable avec disparition totale de la symptomatologie** dans un **délai moyen de 23 jours** (de 12 j à 1 mois) après leur apparition. Dans les 57% de cas restant, les patients sont soit en cours de guérison soit non rétablis au moment où la déclaration de pharmacovigilance a été effectuée (parfois près de 2 mois après la perfusion d'acide zolédronique).

**Très peu de dossiers (14%) fournissent des précisions quant à la poursuite ou non du traitement par acide zolédronique** suite à l'épisode initial de réaction de phase aiguë : ceci est sans doute dû au fait que la déclaration est faite à proximité de la réaction de phase aiguë et donc à distance de la perfusion prévue près d'un an plus tard (la

spécialité la plus concernée étant l'Aclasta®). Dans les **2/3 de ces dossiers, l'Aclasta® est définitivement arrêté** (un cas mentionne un switch envisagé vers un amino-bisphosphonate per os (acide ibandronique ou acide risédronique) ou vers le Protelos® ; un autre un arrêt de tout traitement anti ostéoporotique hormis la vitamine D). Dans le 1/3 des **dossiers restant, le Zometa®** était impliqué dans la réaction de phase aiguë (fièvre, douleurs abdominales, diarrhées ayant persisté 3 semaines) et a été **poursuivi par la suite** (3 injections mensuelles supplémentaires) **avec une bonne tolérance**.

### **ACTUALISATION DE LA MONOGRAPHIE DU ZOMETA PAR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)**

La FDA a **actualisé** en 2012 les résumés des caractéristiques du produit (**RCP**) des 2 **spécialités d'acide zolédronique** commercialisées aux Etats-Unis (Zometa® et Reclast®, équivalent de l'Aclasta® en Europe), suite aux données de sécurité observées après la commercialisation. La **mention rajoutée** précise que les **symptômes de réaction de phase aiguë** régressent généralement en trois jours, mais qu'ils **peuvent persister dans certains cas pendant 7 à 14 jours, voire au-delà dans de rares cas** [15]. Cette **mention ne figure pas dans le RCP français** ou européen (AMM en procédure européenne centralisée).

1. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/bisphosphonates>
2. Sieber P et al. Intravenous Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: Safety Profiles of Zoledronic Acid and Ibandronate in Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation* 2013; 33: 117-122.
3. Carbonare LD et al. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2010; 2: 121-137.
4. Reid IR et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4380-7.
5. Tian Y et al. Acute bilateral uveitis and right macular edema induced by a single infusion of zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis as a substitution for oral alendronate: a case report. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016; 17: 72.
6. Anastasilakis AD et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone* 2012; 50(5): 1130-4.
7. Sieber P et al. Intravenous Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis: Safety Profiles of Zoledronic Acid and Ibandronate in Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation* 2013; 33: 117-122.
8. Gorecki P et al. Implication of bisphosphonate use in the treatment of SAPHO syndrome: Case report and discussion of current literature. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas* 2015; 9: 72-78.
9. Reactions Weekly 2014; 1504: 27. <https://doi.org/10.1007/s40278-014-1295-6>.
10. Trinh A et al. Severe acute phase response after intravenous zoledronic acid in adult patients with cerebral palsy. *Internal Medicine Journal* 2016; 46: 506-507.
11. Peddagovindu B, Oleson E, et al. Fever of unknown origin in women with osteoporosis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60 (Suppl. 4): S74 abstr. B5.
12. Khosla S et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2272-2282.
13. Crotti CC et al. Acute Phase Reactions After Zoledronic Acid Infusion: Protective Role of 25-OH Vitamin D and Previous Oral Bisphosphonate Therapy. *Endocrine Practice* 2017 DOI:10.4158/EP161638.OR.
14. Hewitt RE et al. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood CD4+ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clinical and Experimental Immunology* 2005; 139: 101-111.
12. Silverman SL et al. Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid. *Osteoporos Int* 2011; 22:2337-2345.
14. Domschke C and Schuetz F. Side Effects of Bone-Targeted Therapies in Advanced Breast Cancer. *Breast Care* 2014; 9: 332-336.
15. Food and Drug Administration. Zometa®. Safety Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Novembre 2012. Consulté le 25/05/18. Accessible à l'adresse: [https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKUwih-uvRhKhbAhWE6xQKHfCnCGkQFgnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda\\_docs%2Ffapletter%2F2012%2F021223Orig1s023ltr\\_replace.pdf&usq=AOvVaw0NHye1SeXnoTBhrcUmWj3T](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKUwih-uvRhKhbAhWE6xQKHfCnCGkQFgnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Ffapletter%2F2012%2F021223Orig1s023ltr_replace.pdf&usq=AOvVaw0NHye1SeXnoTBhrcUmWj3T)

## Bêtabloquants et hypoglycémie

*Un nourrisson de 19 mois est traité par Corgard® (nadolol) 11 mg matin et soir dans un contexte de tumeur cardiaque. Il développe une hypoglycémie sévère à 1,2 mmol/L (délai de survenue non précisé). Chez l'enfant, la glycémie normale est de 0,60 à 1 g/L soit 3,3 à 5,5 mmol/L. Peut-il y avoir un lien entre la survenue de cette hypoglycémie sévère et la prise de nadolol ?*

### QUELQUES RAPPELS SUR LE NADOLOL

Le nadolol (Corgard®) appartient à la classe des **bêtabloquants**. Son action pharmacologique se caractérise par une **absence d'activité bêta-adrénergique cardiosélective et une absence d'activité intrinsèque bêta-stimulante** [1]. Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, des signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives, de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires), des manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies et pour la prophylaxie des crises d'angor d'effort [2].

Parmi les **effets indésirables** (EI) du nadolol, l'**hypoglycémie** est rapportée dans la **monographie** avec une fréquence de survenue **rare** [2]. En théorie, les bêtabloquants **non cardio-sélectifs, comme le nadolol**, sont plus à risque de provoquer des hypoglycémies en **agissant sur les récepteurs bêta 2 impliqués dans les phénomènes de glycogénolyse et de néoglucogénèse** [1,3] (voir infra). Chez les patients diabétiques traités par bêtabloquants, une surveillance de la glycémie est requise car les signes adrénérurgiques annonciateurs d'une hypoglycémie (en particulier tachycardie, palpitations et sueurs) peuvent être masqués par le médicament [2].

### DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

La **Base Nationale de Pharmacovigilance** recense un **peu plus de dix cas** d'hypoglycémie sous nadolol : 14% survenues chez des adultes, 43% chez des nouveau-nés exposés *in utero* et **43% chez des enfants âgés de 2 à 8 ans** (dont 1 cas, non repris ci-dessous, dans un contexte d'erreur médicamenteuse).

Concernant ces cas d'hypoglycémie sous nadolol chez les enfants **âgés de 2 à 8 ans, tous étaient sévères** et ont motivé une hospitalisation. Le traitement par **Corgard®** avait été instauré **depuis quelques mois (2 mois) à plusieurs années (> 5 ans)**. Dans **60% des observations**, une **notion de jeûne relatif** était mentionnée. Les valeurs de glycémies étaient précisées dans 60% des cas et autour de 1 mmol/L. Les **symptômes** associés à l'hypoglycémie étaient : **aréactivité, convulsion, bradycardie avec état comateux et hypothermie, trouble du comportement avec hyper/hypotonie, sueurs profuses et miction involontaire**. Un dosage du nadolol a été réalisé dans 40% des cas et ne retrouvait pas de surdosage. L'**évolution** était **favorable** dans tous les cas **sous traitement correcteur** (re-sucrage, administration de glucagon), le nadolol ayant été poursuivi dans la moitié des cas.

### DONNEES DE LA LITTERATURE

Le **mécanisme** par lequel le nadolol et les autres bêtabloquants non cardio-sélectifs induisent une hypoglycémie n'est **pas complètement élucidé**. Il a été suggéré qu'en antagonisant les récepteurs bêta 2 adrénérurgiques, les bêtabloquants puissent **interférer avec la réponse compensatrice des catécholamines endogènes** se mettant en place en cas d'hypoglycémie. Les catécholamines endogènes augmentent la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Les bêtabloquants peuvent aussi **déplacer la balance glucagon/insuline en faveur de l'hypoglycémie** en empêchant l'élimination de l'insuline et en diminuant la sécrétion de glucagon [4].

Les bêtabloquants sont **connus** pour être **pourvoyeurs d'hypoglycémie chez le patient diabétique**, mais cet EI a **pu être décrit chez les patients non diabétiques**, alors **en général sur un terrain à risque**. Dans plusieurs cas, soit les patients étaient malades/fébriles, soit ils présentaient un état nutritionnel dégradé [5]. Une étude récente rétrospective, portant sur les hypoglycémies sous bêtabloquants survenues chez des enfants traités pour QT long, montre **qu'une diminution de l'apport alimentaire ou la présence d'une pathologie virale concomitante** pourrait augmenter le risque de survenue d'une hypoglycémie au cours d'un traitement par un bêtabloquant [6].

Cet EI est **plus fréquent en période néonatale**. Les enfants plus âgés sont considérés comme étant à risque faible [5]. L'analyse des cas d'hypoglycémies sous bêtabloquants recensés dans la littérature suggère que l'hypoglycémie **n'est pas un effet dose-dépendant** [5].

#### A RETENIR

L'hypoglycémie est un effet indésirable des bêtabloquants, notamment s'ils sont non cardio-sélectifs. La fréquence de survenue de cet EI est rare. Les symptômes d'hypoglycémie doivent être surveillés chez les jeunes enfants traités par bêtabloquants, qui peuvent masquer certains signes annonciateurs d'une hypoglycémie. Les facteurs de risque de survenue identifiés sont le contexte de jeûne ou de prise alimentaire faible et une pathologie virale en cours

1. Giroud JP et al. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, 2<sup>ème</sup> édition.
2. Résumé des caractéristiques CORGARD® disponible sur [http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62092895&type\\_doc=R#HautDePage](http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62092895&type_doc=R#HautDePage)
3. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs, fifteenth edition.
4. Pépin et al. Recurrent hypoglycaemia in a toddler on  $\beta$ -blocker therapy. *Cardiology in the Young* 2018; 28: 511-513.
5. Delmotte N et al. News on infantile hemangioma therapy by beta-blocker. *Therapie* 2012; 67(3): 257-65.

## INFORMATION ANSM : MELATONINE – POINT D'INFORMATION

En avril 2018, l'ANSM a publié sur son site un point d'information sur la mélatonine rappelant que la réalisation de préparations (magistrales ou hospitalières) à base de mélatonine doit être réservée aux patients ne pouvant recevoir la spécialité Circadin® dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) [1].

Y était également relayé l'avis de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine (avril 2018) [2].

### QUELQUES RAPPELS SUR LA MELATONINE

La mélatonine est une **hormone naturelle** produite par la glande pinéale. Sa structure est voisine de celle de la sérotonine. Au plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, atteint son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine participe au **contrôle des rythmes circadiens** et à la régulation du rythme jour-nuit. Elle est aussi associée à un **effet hypnotique** et à une propension accrue au sommeil [3].

### STATUT [1]

La **seule spécialité pharmaceutique de mélatonine disponible** en France est le **Circadin®** 2mg forme à **libération prolongée** (LP). Elle a obtenu une AMM centralisée européenne en juin 2007 et est commercialisée en France depuis juin 2008 dans l'**indication « traitement en monothérapie à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez les patients de 55 ans ou plus »**. À ce jour, dans l'indication de l'AMM, la spécialité Circadin® n'est plus inscrite au remboursement. La **posologie recommandée** dans l'AMM est de **2 mg une fois par jour**, pouvant être poursuivie sur une période allant jusqu'à 13 semaines.

En juillet 2015, une **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)** a été mise en place chez l'**enfant entre 6 et 18 ans**, pour une durée de 3 ans renouvelable, dans l'**indication « déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement, un autisme, un syndrome de Rett, une maladie neurogénétique (telle qu'un syndrome de Smith Magenis, un syndrome d'Angelman, ou une sclérose tubéreuse de Bourneville) »**. Le Circadin® 2 mg est pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la RTU, dans la limite d'un montant maximal annuel par patient. La RTU **s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités** dans l'indication considérée. La **posologie recommandée** est de **4 mg à 6 mg par jour**.

En **dehors de l'AMM et de la RTU**, des **préparations** de mélatonine sous forme de gélules à **libération immédiate** (LI) ainsi que des solutions buvables sont parfois prescrites dans des troubles du sommeil. Une préparation magistrale ou hospitalière **ne peut être réalisée qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique autorisée et**

**disponible** sur le marché. Ces préparations doivent **faire l'objet d'une prescription médicale** et, pour la **préparation hospitalière**, d'une **déclaration auprès de l'ANSM**.

La mélatonine est également **disponible en vente libre sous forme de compléments alimentaires** (non remboursés par l'Assurance Maladie) dont le **suivi de tolérance** relève non de la pharmacovigilance, mais de l'**ANSES (Nutrivi-gilance)**.

### AVIS DE L'ANSES [2]

De **nombreux compléments alimentaires contenant de la mélatonine** ont fait leur apparition sur le marché français. Ils connaissent une grande notoriété, le **nombre de boîtes vendues étant estimé à 1,4 millions par an**.

Depuis la création du dispositif de nutrivi-gilance et jusqu'en mai 2017, l'ANSES a reçu **90 déclarations d'effets indésirables (EI) susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine**, dont **19 sont suffisamment complètes** pour faire l'objet d'une analyse d'imputabilité. Dans ce contexte, l'**ANSES s'est autosaisie** afin d'**identifier les risques sanitaires potentiels** et non l'éventuelle efficacité des compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

Cet **avis d'experts** [4, disponible en intégralité via le lien indiqué] **se base** sur les **EI signalés** à l'ANSES et susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine **et sur une analyse des données bibliographiques**, menée au **regard des EI observés en nutrivi-gilance**.

-Parmi les **19 cas analysables**, les **EI les plus fréquemment rapportés** sont des EI **attendus selon la monographie du Circadin®**. Il s'agit d'EI à type de **symptômes généraux** (céphalée, somnolence, vertige), d'EI de nature **cardiovasculaire** (palpitation, tachycardie) et **gastroentérologique** (douleurs abdominales, vomissements). **En dehors de ces EI attendus, d'autres EI** (comme par exemple une cytolysé hépatique, un syndrome sérotoninergique, un tremblement, une néphropathie immunoallergique, une pancréatite, ...) ont été **identifiés parmi les 19 cas analysables** avec, selon les cas, une imputabilité douteuse à vraisemblable pour le complément alimentaire à base de mélatonine. La **mélatonine est rarement le seul ingrédient entrant** dans la composition des compléments alimentaires impliqués

dans l'ensemble de ces cas. Le **rôle d'un autre ingrédient** du complément alimentaire dans l'apparition de l'EI **ne peut être exclu**. Par ailleurs, la survenue d'EI a pu être favorisée par l'interaction entre les différents composants du complément alimentaire ou entre le complément alimentaire et les médicaments consommés de manière concomitante.

-Pour la **très grande majorité de ces EI**, aucun cas du même type n'est retrouvé **dans la littérature**, **excepté** pour une cytolyse hépatique pouvant correspondre à une **poussée d'hépatite auto-immune** chez une patiente chez qui l'immunosuppresseur avait été suspendu l'année précédente. Les membres du groupe de travail de l'ANSES ont conclu que le déclenchement par le complément alimentaire, débuté quelques jours auparavant, d'une nouvelle poussée d'hépatite auto-immune ne pouvait être exclu. Dans la **littérature**, la **mélatonine** est suspectée dans le **développement de deux cas d'hépatites auto-immunes [4-5]**; l'**hypothèse** serait celle d'une **stimulation, par la mélatonine, de l'activité des lymphocytes T**, qui peut conduire à la **production d'auto-anticorps** pouvant **précipiter** chez certaines personnes une **hépatite auto-immune**. Par ailleurs, **deux cas de patients ayant présenté** respectivement 4 jours et 2 mois après début d'un traitement par mélatonine (3 mg/j) des **symptômes de la phase active d'une maladie inflammatoire sous-jacente** (respectivement **maladie de Crohn** et **rectocolite hémorragique**) sont rapportés [6-7].

Les experts ont également mis en évidence d'autres **possibles EI de la mélatonine au travers de leur recherche bibliographique** :

- **Convulsion/épilepsie** : l'influence de la mélatonine sur le déclenchement de crises épileptiques, chez des patients dont le traitement contrôle ou non les crises, est controversée et encore insuffisamment documentée.
- **Asthme** : les données sur le rôle de la mélatonine dans le déclenchement de crises d'asthme sont contradictoires.
- **EI endocriniens** : la mélatonine est impliquée dans la régulation de l'insulinémie et du métabolisme du glucose, mais les données de la littérature ne permettent pas d'identifier un risque particulier chez les patients diabétiques.

Concernant le risque d'interactions médicamenteuses, en l'absence de données spécifiques sur les interactions des compléments alimentaires contenant de la mélatonine, les données considérées dans le rapport sont essentiellement celles issues du RCP du Circadin®.

Enfin, les experts ont identifié des **populations sensibles** les ayant conduit à :

- ✓ **Déconseiller la consommation de mélatonine sous forme de compléments alimentaires** par :
  - o Les personnes souffrant de **maladies inflammatoires ou auto-immunes**.
  - o Les **femmes enceintes ou allaitantes** : les nouvelles données disponibles dans la littérature chez l'animal ne modifient pas les conclusions de l'agence européenne du médicament ayant conduit à l'AMM du Circadin®.

- o Les **enfants et les adolescents**, en l'absence de données suffisantes : des données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine dans le traitement des troubles du sommeil chez des enfants et des adolescents atteints de troubles mentaux, neurologiques, d'autisme et le traitement dans le cadre de la RTU du Circadin® est soumis à un protocole de suivi strict. Pour les enfants et adolescents ne présentant pas ces pathologies, les données de sécurité sont insuffisantes. Kennaway [8] indique qu'en raison de ses effets sur d'autres hormones, la mélatonine pourrait interférer avec le développement pendant l'adolescence. Il précise également que les effets endocriniens de l'administration à long terme de mélatonine chez les enfants et les adolescents sont inconnus.
- o Les personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence.

✓ **Soumettre la consommation de mélatonine sous forme de compléments alimentaires à un avis médical pour :**

- o Les personnes épileptiques.
- o Les personnes asthmatiques.
- o Les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité.

Les experts préconisent également :

- ✓ Que la **consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine en association avec un traitement médicamenteux soit discutée avec un médecin ou un pharmacien**.
- ✓ De limiter la prise de ces compléments alimentaires à un **usage ponctuel**, en l'absence de données suffisantes sur les effets à long terme de la consommation de mélatonine.
- ✓ De ne **pas dépasser la dose de 2 mg par jour** de mélatonine, certains risques étant identifiés pour des doses élevées.

## AUTRES DONNEES – HORS SUIVI DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

Une **conférence de consensus** intitulée « **mélatonine : les indications et comment la prescrire** » s'est réunie à l'occasion du **Congrès sur le sommeil 2017** (Marseille, 23-25.11.17) organisé par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) et la Société Française de Pneumologie de Langue Française (SPLF).

Le **compte-rendu complet** de ce groupe de travail devrait être **publié au cours des prochains mois**. Le consensus **ne recommande pas l'utilisation de la mélatonine sous forme de compléments alimentaires** en raison de l'imprécision de leur composition et de leur qualité.

Quelques **réflexions préliminaires** ont été publiées [9]. On y apprend notamment qu'il existe une **variabilité interindividuelle du métabolisme de la mélatonine**, en fonction notamment des polymorphismes du cytochrome

(CYP) 450 1A2 (métaboliseurs rapides et métaboliseurs lents). Dans **l'insomnie de l'enfant, la mélatonine ne doit pas être débutée avant l'âge de 1 an** (absence de données), et doit être **utilisée avec précaution avant l'âge de 2 ans** (peu de données). Dans l'ensemble des **indications pédiatriques**, les experts recommandent de **débuter systématiquement par des posologies faibles** puis d'augmenter si nécessaire, tout en surveillant l'apparition d'éventuels EI, ce d'autant que le traitement doit souvent être prolongé à long terme. La **mélatonine LP** (Circadin®) peut être utilisée dans le **trouble du spectre de l'autisme** (TSA) avec d'excellents résultats sur

le temps total de sommeil et la latence d'endormissement. La **mélatonine LI** (préparation) est recommandée dans le **trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) associé à des troubles du sommeil** (insomnie d'endormissement avec retentissement significatif sur les symptômes diurnes). La mélatonine n'est **pas contre-indiquée dans l'épilepsie de l'enfant** mais **peut interagir avec les traitements antiépileptiques** (les inducteurs du CYP1A2 tels que la carbamazépine sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la mélatonine).

1. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-rappelle-le-cadre-reglementaire-concernant-la-realisation-de-preparations-a-base-de-melatonine-Point-d-Information>
2. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
3. Gringas P et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56(11): 948-957.
4. Hong Y G and J Riegler JL. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *Journal of Clinical Gastroenterology* 1997; 25 (1): 376-378.
5. Fourman LT and Robert Meyer B. Autoimmune hepatitis in association with ramelteon. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013; 47 (7): 651-654.
6. Calvo JR et al. Melatonin triggers Crohn's disease symptoms [2]. *J Pineal Res* 2002; 32 (4)277-278.
7. Maldonado MD and et Calvo JR. Melatonin usage in ulcerative colitis: A case report. *J Pineal Res* 2008; 45 (3): 339-340.
8. Kennaway D.J. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015; 51(6): 584-589.
9. <https://www.egora.fr/actus-medicales/neurologie/34198-prescrire-la-melatonine-un-premier-consensus-d-experts?nopaging=1>.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.2

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex  
Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication** : Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Dominique CARHLANT-KOWALSKY, Layal EL ARIDI, Marion GIRARD, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal juin2018.

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Suivez-nous sur Twitter @reseau\_crpv

